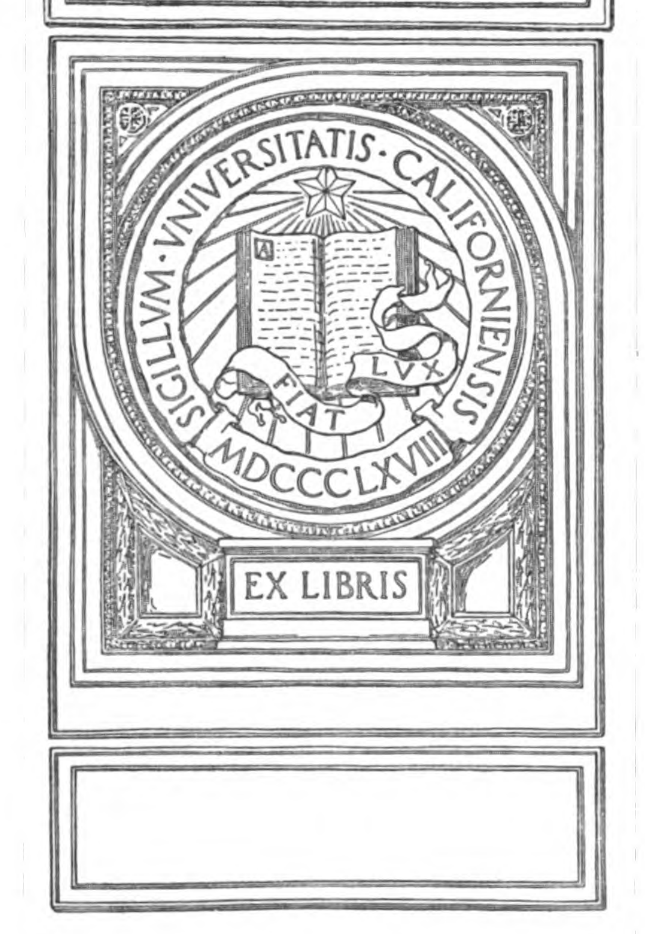





UNIVERSITY OF CALIFORNIA
SAN FRANCISCO MEDICAL CENTER
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFEKTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. C. FLÜGGE, UND PROF. DR. G. GAFFKY,

GEH. MEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BERLIN,

GEH. OBERMEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES KÖNIGLICHEN INSTITUTS FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN „ROBERT KOCH“ ZU BERLIN.

ZWEIUNDSIEBZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ELF TAFELN.



LEIPZIG

VERLAG VON VEIT & COMP.

1912

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Inhalt.



[Mitteilungen aus dem hygien. Institut der Universität zu Christiania.]

Über experimentellen Skorbut.

Ein Beitrag zur Lehre von dem Einfluß einer einseitigen Nahrung.

Von

Dr. **Axel Holst**, o. ö. Professor der Hygiene. und Dr. **Theodor Frölich**, Kinderarzt.

(Hierzu Taf. I—III.)

Einleitung.

Im Anschluß an die für die Beriberifrage bahnbrechenden Untersuchungen Eijkmans und Grijns über die sogenannte Polyneuritis gallinarum Eijkman stellte der eine von uns vor einigen Jahren eine Reihe Fütterungsversuche an Tauben, zum Teil auch Hühnern an[1]. In Übereinstimmung mit den Resultaten der genannten Forscher entstand unter anderem eine Polyneuritis nach Fütterung mit Reis- und Gerstengraupen (Eijkman). Ferner zeigte es sich, daß auch eine einseitige Fütterung mit gewöhnlichem (aus gebeuteltem Mehl dargestelltem) Weißbrot die Krankheit hervorrief, während dies mit entsprechend dargestelltem Roggenbrot nicht der Fall war. Auch ergaben Fütterungsversuche mit ungemahlenen Gersten-, Weizen- und Haferkörnern, wie auch mit Hafergraupen ein negatives Resultat.

Es liegt sonst außerhalb des Rahmens dieser Arbeit auf diese Versuche näher einzugehen. Es sei nur erwähnt, daß dieselben uns dazu veranlaßten zu untersuchen, ob entsprechende Fütterungen auch bei anderen Laboratorientieren zu denselben Ergebnissen führen. Wir haben

[1] Axel Holst, *Norsk Magazin for Laegevidenskaben.* 1907. — *Journal of Hygiene.* 1907.



für diesen Zweck meistens Meerschweinchen verwendet und fanden bald, daß dieselben sich bei Fütterungen dieser Art in der Tat in wesentlichen Beziehungen ganz anders wie Tauben und Hühner verhalten.

Einige Ergebnisse dieser Versuchsreihen haben wir schon früher publiziert.[1] Später haben wir dieselben in wesentlichen Beziehungen erweitert. Der Übersicht halber werden wir in der folgenden Darstellung alle unsere bisherigen Versuchsresultate zusammenstellen.

I. Abschnitt.

Über das Auftreten von skorbutischen Veränderungen beim Meerschweinchen nach einseitiger Fütterung mit verschiedenen Sorten von Getreidekorn, Graupen oder Brot.

1. Makroskopische Veränderungen.

Füttert man Meerschweinchen mit Wasser und so viel von den in der Tabelle I erwähnten Arten von Getreidekorn, Graupen oder Brot, wie die Tiere fressen wollen, so ergibt sich, wie soeben erwähnt, ein ganz anderes Resultat als nach der entsprechenden Fütterung von Tauben (bzw. Hühnern). Dies Resultat ist jedoch in weitem Umfange nur dann charakteristisch, wenn die Tiere etwa 3 Wochen nach Anfang der Fütterung am Leben bleiben. Deshalb sind junge Tiere von einem geringeren Gewichte als 150 bis 200 grm weniger brauchbar, indem sie sehr oft schon nach 1 bis 2 Wochen sterben. Aber auch ältere Tiere sterben während der Fütterung nur zu oft innerhalb der genannten Zeit. Am leichtesten gelingt es die Tiere genügend lange am Leben zu erhalten, wenn man sie mit Getreidekorn füttert. Speziell empfiehlt sich guter Hafer, den wir deshalb für die überaus überwiegende Zahl der Versuche im II. Abschnitt verwendet haben. Dagegen starben viele unserer Tiere zu früh nach Fütterung mit Brot. Diese Tiere mit kurzer Lebensdauer werden wir mit einigen Ausnahmen erst später besprechen. Das letztere bezieht sich auch auf die (sechs) Tiere, die mit Reisgraupen („geschältem“ Reis) und Wasser gefüttert wurden und die ebenfalls — von einem Tiere abgesehen — schon 1 bis 2 Wochen nach Anfang der Fütterung starben (siehe S. 34 Anhang).

[1] Axel Holst u. Theodor Frölich, *Norsk Magazin for Laegevidenskaben*. 1907 u. 1910. — *Journal of Hygiene*. 1907. — In bezug auf die Versuche mit Mais siehe auch Axel Holst in der Festschrift zur Feier des 70. Geburtstages Armauer Hansens, Juliheft von *Medicinsk Revue*. Bergen 1911.



Mit der Ausnahme von vier Tieren, welche nach Fütterung mit Hafer bzw. Roggenbrot schon nach 14 bis 17 Tagen verendeten oder getötet wurden, umfaßt dieser Abschnitt unserer Mitteilung alle diejenigen Meerschweinchen, welche nach Fütterung mit Getreide, Graupen oder Brot 19 Tage oder mehr am Leben blieben. Ihr Anfangsgewicht war mit wenigen Ausnahmen etwa 300 bis 550 grm, gewöhnlich 300 bis 450 grm; wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, haben wir jedoch in einigen Fällen Tiere von etwa 600 bis 700 grm verwendet. Ein noch höheres Gewicht ist dagegen, wie S. 28 besprochen werden wird, anscheinend nicht zweckmäßig. Mit der Ausnahme von zehn Tieren, von denen zwei ein Gemisch von gleichen Teilen Hafer und Roggenbrot und je vier von gleichen Teilen Hafer und Roggen- bzw. Reiskleie erhielten, wurde jedes Meerschweinchen während des betreffenden Versuches nur mit einem Nahrungsmittel gefüttert. Ferner sei hervorgehoben, daß mit einigen Ausnahmen das Futter ungekocht dargereicht wurde. Die Ausnahmen beziehen sich erstens auf drei Tiere, deren Hafer während 2 Stunden bei 127° gekocht wurde; hierzu kommen neun, welche mit bei 100° während $^1/_4$ Stunde gekochten Hafergraupen gefüttert wurden. Schließlich sei erwähnt, daß vier der Hafertiere täglich einen Zusatz von so viel Kochsalz erhielten, als sie fressen wollten, ohne daß die Krankheit hierdurch beeinflußt wurde. (Das letztere betrifft auch eine Anzahl von Tieren, welche neben Getreidekörnern usw. verschiedener Art täglich etwa 2 grm $CaCO_3$ erhielten. Mit der Ausnahme von den Paar Weißbrottieren, welche in der Tabelle 2 aufgeführt sind, werden jedoch diese Meerschweinchen erst am Schlusse dieser Arbeit besprochen werden.)

Die Anzahl dieser Tiere ist im ganzen 96, von welchen allerdings, wie wir sehen werden, keineswegs alle gleich genau untersucht worden sind. Zur Veranschaulichung des Unterschiedes zwischen diesen Tieren und den in der Einleitung besprochenen Tauben dient umstehende Tabelle I.

Aus dieser Tabelle erhellt, daß, während von den verfütterten Arten von Zerealien usw. allein Gerstengraupen u. Weißbrot einen schädlichen Einfluß auf Tauben ausübten, Meerschweinchen sich ganz anders verhielten. Wenn dieselben nicht, wie dies in einigen Fällen geschah, bereits früher getötet wurden, verendeten nämlich alle Meerschweinchen innerhalb etwa 30, in Ausnahmefällen nach einigen und 40 Tagen, und zwar unangesehen, ob sie mit dem einen oder anderen der verwendeten Zerealien usw. gefüttert waren.

Während der Versuche nahmen die Tiere an Gewicht ab und gingen durchschnittlich mit einer Gewichtsabnahme von etwa 30 bis 40, in ein Paar Fällen sogar von 50 bis 60 Prozent ein (vgl. Tabelle II, S. 22 ff.).

1*



Tabelle 1. Übersicht über die verschiedene Wirkung verschiedener Arten von Getreide, Graupen und Brot auf Tauben und Meerschweinchen.

Nahrungsmittel	Versuche an Tauben		Versuche an Meerschweinchen				
	Wirkung	Anzahl Versuchstiere	Wirkung	Anzahl Versuchstiere	Backenzähne untersucht bei Anzahl Tieren	Backenzähne gelockert bei Anzahl Tieren	Knochensystem mikroskop. unters. bei Anzahl Tieren
Ungemahlene Haferkörner	0	3	Tod n. 14—30 Tagen [1]	20	20	20	20
Ungemahlene Haferkörner u. **Roggenkleie** (gleiche Teile)	nicht untersucht	0	„ 25—28 „	4	4	4	4
Ungemahlene Haferkörner u. **Reiskleie** [2] (gleiche Teile)	„ „	0	„ 26—30 „	4	4	4	4
Ungemahlene **Roggenkörner**	„ „	0	„ 24—28 „	4	4	4	4
„ „ „ **Weizenkörner**	0	3	„ 25—29 „	4	4	4	4
„ „ „ **Gerstenkörner**	0	8	„ 26—46 „	7	3	3	3
Grobgemahlene **Maiskörner**	nicht untersucht	0	„ 27 „	3	3	3	3
Hafergraupen	0	3	„ 28—33 „	9	9	9	13
Gerstengraupen	Tod durchschnittlich nach 5 Wochen	16	„ 21—41 „	13	2	2	2
Roggenbrot mit Hefe gebacken	mit Ausnahme einer geringen Gewichtsabnahme keine Wirkung nach 4 Monaten	4	„ 15—46 „	13	9	9	9
desgl. m. Backpulver (Royal baking powder) gebacken	wie Roggenbrot mit Hefe	4	„ 32—37 „	4	0	0	3
desgl. mit Hefe gebacken u. **Haferkörner** (gleiche Teile)	nicht untersucht	0	„ 27—29 „	2	2	2	2
Weizenbrot mit Hefe gebacken	Tod nach 3—3½ Mon.	8	„ 23—36 „	7	5	5	5
do. m. Backpulver gebacken	6 Tiere starben nach 5-6 Woch., 2 n. 3 Mon.	8	„ 33 „	2	0	0	0
		57		96	69	69	76

[1] Zwei von diesen Tieren wurden jedoch nach bzw. 17 und 19 Tagen getötet.

[2] Über Versuche mit Reisgraupen („geschältem Reis") s. S. 34, Anhang.

In einigen Fällen nahm das Gewicht allmählich während des ganzen Versuches ab. Die Mehrzahl der Tiere nahm aber nach ca. 1 bis 2 Wochen wieder etwas an Gewicht zu oder hielt sich nach dieser Zeit ziemlich unverändert, um erst während der letzten Woche oder der letzten Tage vor dem Tode eine plötzliche und starke Abnahme des Gewichtes zu zeigen. Diese plötzliche Gewichtsabnahme ist sehr charakteristisch und geht mit einer entsprechenden Abnahme der Freßlust einher.[1]

Aber auch davon abgesehen, daß sämtliche Arten der hier besprochenen Nahrungsmittel den Tod herbeiführten, waren die Resultate dieser Fütterungen von denjenigen, die sich aus den Versuchen mit Tauben ergaben, sehr verschieden.

Im Gegensatze zu den Tauben traten nämlich erstens bei den Meerschweinchen ausgesprochene Blutungen auf. Während dieselben bei den Tauben nur ausnahmsweise und als einzelne Petechien vorkamen, traten sie unangesehen der Art der verwendeten einseitigen Nahrung bei der großen Mehrzahl der Meerschweinchen auf und waren öfters recht bedeutend. Zwar wurde am Anfange unserer Versuche eine Reihe der Tiere nicht genauer auf diese Blutungen untersucht. Als wir aber gelernt hatten, an den sofort zu besprechenden zwei Prädilektionsstellen bei jeder Sektion nachzusehen, fanden wir z. B., wie dies aus der Tabelle II (S. 22 ff.) ersichtlich, unter 20 Hafertieren nur zwei, unter vier Roggenkorn-, vier Weizenkorn- und drei Maiskorntieren keins, und unter fünf Tieren, welche mit Roggenbrot (mit Hefe gebacken) gefüttert waren, nur ein Meerschweinchen, bei denen an beiden diesen Stellen jede Blutung fehlte.

Diese Prädilektionsstellen der Blutungen waren erstens die Weichteile um die Kniegelenke. Teils war hier das Unterhautgewebe von Blut durchsetzt. Teils waren die Faszien, die Ligamenta patellae und die Muskulatur, besonders die oberen Enden der Musculi peronei, blutig infiltriert. Aber auch die Muskulatur des unteren Femurendes war öfters der Sitz dieser Blutungen, die sich, wenn auch selten, sogar bis an die untere Grenze der Bauchwand verfolgen ließen.

Auf dem Unterschenkel ließen sich die Hämorrhagien meistens bis zum blutig verfärbten Perioste des oberen Endes der Tibia verfolgen. Wie häufig diese Blutungen der Kniegegenden vorkamen, ergibt sich ebenfalls aus der Tabelle II, wo auch andere der in diesem Abschnitte zu besprechenden Befunde zusammengestellt sind. Unter den 76 (78) in der Tabelle aufgeführten Tieren wurden 72 (74) auf Blutungen der Kniegegenden untersucht; von diesen ergaben 52 (53), d. h. etwa 70 Prozent ein positives

[1] Wir möchten glauben, daß diese Erscheinung der sofort zu erwähnenden Lockerung der Zähne zuzuschreiben ist.



Resultat, und zwar waren die Blutungen meistens um beide Kniegelenke vorhanden.

Die zweite Prädilektionsstelle der Blutungen waren die Weichteile um die Knochenknorpelgrenze der Rippen (siehe Taf. III, 4 dieser Arbeit). Wie ebenfalls aus der Tabelle II (S. 22 ff.) ersichtlich, fanden sich an dieser Prädilektionsstelle Blutungen bei 44 (46), d. h. etwa 88 Prozent der 50 (52) Tiere, die in dieser Richtung untersucht wurden.

Bei 9 (10) der Tiere fanden sich Blutungen um alle und bei 16 um 6 bis 15 Rippen, während wir bezüglich 5 (6) Tiere nur notiert haben, daß Blutungen um „mehrere“ Knochenknorpelgrenzen vorhanden waren. Bei 9 Tieren fanden sie sich um 2 bis 4 Rippen, und bei 1 Tier war nur an einer einzigen Knochenknorpelgrenze eine Blutung vorhanden. Schließlich wurden Blutungen dieser Art bei 4 Tieren, welche unseren ersten Versuchsreihen angehören, und deren Brustkorb deshalb bei der Sektion nicht untersucht wurde, erst nachträglich an aufbewahrten mikroskopischen Präparaten festgestellt. Bei jedem dieser Tiere waren Schnitte von 1 bis 2 Rippen aufbewahrt, und an der Knochenknorpelgrenze einer oder beider derselben waren Blutungen leicht zu erkennen. In dieser Verbindung sei noch hervorgehoben, daß auch das eine von den sechs negativen Tieren zu der letzteren Kategorie gehört, d. h. die Untersuchung beschränkte sich nur auf die mikroskopischen Präparate von 2 Rippen. Von den übrigen 5 negativen Tieren verendeten 2 — nach Fütterung mit Haferkorn bzw. Roggenbrot — nach 14 bzw. 16 Tagen; 3, mit Hafer mit oder ohne Roggen- bzw. Reiskleie gefütterte Tiere starben nach bzw. 20, 25 und 30 Tagen.

Aber auch sonst sahen wir öfters Blutungen der Weichteile, z. B. an der Vorderseite des Brustbeines, in der Muskulatur oder unter der Haut der Vorderläufe, in einigen Fällen auch in der Leber, in der Wand der Harnblase oder in den Nieren. Auch waren kleine Blutungen oder hämorrhagische Erosionen in der Schleimhaut des Magens nicht selten, wie sie sich auch hin und wieder in der Serosa des Duodenums feststellen ließen. Ferner war auch bisweilen der Inhalt des Darmkanales mit Blut vermischt. — Es sei hier noch erwähnt, daß sich bei einigen der mit Brot — wie auch der später zu besprechenden, mit getrockneten Kartoffeln — gefütterten Tiere perforierende Geschwüre des Duodenums gebildet hatten. Nach einer Fütterung mit Getreide blieben dagegen diese Geschwüre aus. Was den Darm sonst betrifft, war meistens der Dünndarm auffallend injiziert; nicht selten war auch Diarrhöe vorhanden. Das Entstehen einer Diarrhöe und der Duodenalgeschwüre nach Fütterungen der besprochenen Art ist neulich von Kohlbrugge bestätigt worden; er fütterte anscheinend seine Meerschweinchen haupt-

sächlich mit Brot[1] (über andere Befunde K.s, welche unsere Beobachtungen bestätigen, siehe S. 9 und S. 13).

Ein paar Male fanden wir auch blutigen Urin und in einem Falle einen Exophthalmus, der von einer Blutung in der Orbita verursacht war.

Dagegen beobachteten wir nur selten Blutungen in der Haut selbst, und zwar kamen sie als eine größere Anzahl Petechien an der Vorder- und Seitenfläche der Brust und des Bauches bei fünf der hier besprochenen 96 Tiere vor. Es mag jedoch sein, daß vereinzelte Petechien uns bisweilen entgangen sind.

Der zweite pathologische Befund bestand darin, daß die Backenzähne bei allen Versuchstieren gelockert waren. Zum Teil waren nur einige, meistens aber mehrere oder alle Backenzähne gelockert, und zwar nicht selten so stark, daß man sie mit den Fingern bzw. mit einer Pinzette ohne weiteres herausnehmen konnte. Zu gleicher Zeit zeigten sich öfters die entsprechenden Alveolen zufolge einer Atrophie des Knochengewebes erweitert. Sehr oft hatte sich auch ein Schwund des Knochengewebes am Boden des Antrum Highmori eingestellt, indem die Wurzelspitzen der oberen Backenzähne hierselbst nur von der Schleimhaut gedeckt waren. Und was die Wurzelspitzen der unteren Molaren betrifft, war die entsprechende Kortikalsubstanz der Außenseite des Unterkiefers öfters von ein paar kleinen, bisweilen hufeisenförmigen Löchern durchsetzt, die mit einem rötlichen Breie gefüllt und vom, teilweise hämorrhagischen, Perioste überbrückt waren. Hin und wieder konnte man auch mit dem bloßen Auge Blutungen im Inneren der Backenzähne sehen. Das letztere betraf auch in einigen wenigen Fällen die Vorderzähne. Im Gegensatze zu den Molaren waren dieselben indessen nur ausnahmsweise gelockert. Dies ist durch ihre langen und gekrümmten Wurzeln leicht erklärlich. — Auch unsere Befunde in betreff der Lockerung der Zähne sind durch die soeben erwähnten Untersuchungen Kohlbrugges[2] bestätigt worden.

Was das Zahnfleisch betrifft, ist hervorzuheben, daß dasselbe auf der Vorderseite der Vorderzähne bei etwa 20 Prozent der Versuchstiere eine blaurötliche Verfärbung zeigte. Bisweilen konnten kleine Blutungen im Perioste durchschimmern. Dagegen fanden wie nur einmal, daß das Zahnfleisch aufgelockert, und nur einmal, daß es leicht

[1] Die Gärungskrankheiten. *Centralblatt für Bakteriologie.* Originale. Bd. IX. S. 223 ff.

[2] A. a. O.



blutend war. Schließlich haben wir bei einem dritten Tiere, aber sonst nie, kleine Geschwüre des Zahnfleiches im Bereiche der Backenzähne festgestellt. — Was Blutungen in der Schleimhaut betrifft, waren dieselben verhältnismäßig selten makroskopisch nachweisbar. Dagegen gelang der Nachweis in elf genauer untersuchten Fällen konstant mittels des Mikroskops. In diesen Fällen traten die Blutungen besonders häufig im Bereiche der Molaren auf; es schien, als ob das Blut von den Hämorrhagien, die sich mikroskopisch ziemlich konstant im Perioste der Alveolen feststellen ließen, in das Schleimhautgewebe herausgesickert war (siehe S. 28).

Neben den besagten kleinen Löchern an der Außenseite des Unterkiefers waren bei der Herausnahme desselben auch andere pathologische Veränderungen leicht zu erkennen. In einem Falle waren z. B. die Rami perpendiculares siebförmig durchlöchert, und in einigen anderen Fällen zeigte es sich, daß der Ramus horizontalis intra vitam frakturiert war. Dies war aber selten. Trotzdem war bei der Sektion eine große Brüchigkeit des Unterkiefers durchgehend sehr auffallend. Wenn man den Knochen nicht sehr behutsam herauspräparierte, zerbröckelte er bisweilen zwischen den Fingern. Schließlich war die Außenseite des Knochens durchgehend nicht so glatt wie normal und war wie arrodiert anzusehen.

Das letztere arrodierte Aussehen wie auch eine auffallende Knochenbrüchigkeit bezog sich aber auch auf andere Knochen. So geschah es nicht selten, daß sich bei der Sektion das obere Ende des einen oder beider Ossa tibiae, bisweilen auch des einen oder beider Ossa humeri von den entsprechenden Diaphysen loslösten; hin und wieder galt dasselbe auch in bezug auf das untere Ende des einen oder beider Ossa femoris. Nach und nach ergab es sich, daß die Existenz dieser Epiphysenlösungen sich in der Tat noch häufiger feststellen lassen, wenn die Knochen etwas genauer präpariert werden. Besonders gilt dies in bezug auf die oberen Epiphysen der Tibiae. Entfernt man bei Meerschweinchen, die nach den hier besprochenen Fütterungen gestorben sind, vorsichtig das Periost der oberen Enden der Tibiae, oder macht man einen Längsschnitt durch die oberen Enden dieser Knochen, ist es sehr oft leicht festzustellen, daß die obere Epiphyse des einen oder beider Knochen von der Diaphyse losgelöst und beweglich ist, daß sie aber intra vitam durch das intakte oder (meistens) hämorrhagische Periost ganz oder einigermaßen, d. h. mit einiger Dislokation, in situ gehalten wurde. — (Auch das Auftreten dieser Epiphysenlösungen scheint durch die erwähnten Fütterungen,



welche Kohlbrugge[1] mit einer entsprechenden Nahrung an Meerschweinchen anstellte, bestätigt worden zu sein; er sagt jedoch nur, daß er die „Erscheinungen an den Epiphysen" mit dem „gleichen Erfolge" wie wir hervorgerufen hat.)

In ähnlicher Weise verhalten sich auch die Rippen. Entfernt man an den Stellen, wo die besprochenen Blutungen an der Knochenknorpelgrenze vorkommen, das Periost, ist es sehr oft leicht festzustellen, daß die Vereinigung zwischen Knochen und Knorpel, wenn auch nicht direkt losgelöst, so doch stark gelockert ist. Bei geringer Biegung löst sich ihre Verbindung. Wie wir später sehen werden, sind ferner an dieser Stelle sehr oft bei mikroskopischer Untersuchung Infraktionen der Rippen nachweisbar.

Schließlich sei noch erwähnt, daß subkutane Ödeme verhältnismäßig selten beobachtet wurden. Nur einmal waren sie über den ganzen Körper verbreitet. Wo sie sonst vorkamen, beschränkten sie sich meistens auf die Unterschenkel, auf einen oder beide Oberschenkel, auf die Axillen oder den Unterkiefer. In anderen Fällen fanden wir ein leichtes Ödem der Muskulatur, ohne daß ein subkutanes Ödem nachzuweisen war.

Die oben besprochenen Veränderungen sind in wesentlichen Beziehungen mit denjenigen des menschlichen Skorbuts identisch.

Es gibt zwar einige Unterschiede. So haben wir, wie soeben besprochen, nur bei etwa 20 Prozent der Versuchstiere eine ausgesprochene (blaurötliche) Blutüberfüllung des Zahnfleisches festgestellt. Indessen ist das Zahnfleisch auch beim menschlichen Skorbut keineswegs immer angegriffen. So erwähnt Berthenson[2], daß das Zahnfleisch während einer Epidemie in Petersburg bei mehr wie der Hälfte von 225 Patienten gesund war. Wenn man bedenkt, daß unsere Tiere durchschnittlich innerhalb ca. 4 Wochen verendeten, sind ferner G. Samson v. Himmelstierns[3] Beobachtungen von Interesse. Er fand, daß das Zahnfleisch erst in einem verhältnismäßig späten Stadium des Skorbuts erkrankt. Ferner erwähnen wir die Beobachtungen von Lasègue und Legroux.[4] Sie fanden das Zahnfleisch bei ca. $^1/_5$ ihrer Patienten gesund und fügen hinzu, daß es besonders dann erkrankte, wenn die Zähne kariös waren.

[1] A. a. O.
[2] *Deutsches Archiv f. klin. Medizin.* 1892. Bd. IL.
[3] Zitiert nach Loeser, *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* Dezember 1905.
[4] *Arch. génér. de médecine.* 1871. II.



Letzteres betrifft aber nie Meerschweinchen. Und wenn schließlich nur eins der untersuchten Meerschweinchen eine ulzeröse Gingivitis zeigte, mag es erwähnt sein, daß Heubner[1] beim infantilen Skorbut niemals Ulzerationen des Zahnfleisches beobachtet hat. — Übrigens erhellt es aus den besprochenen, wie auch aus den später zu erwähnenden Befunden, daß das Zahnfleisch meistens mikroskopische Veränderungen zeigte. Was eine Lockerung der Zähne betrifft, ließ sich eine solche, wie wir erwähnt haben, bei allen untersuchten Tieren ausnahmslos feststellen.

Was ferner die besprochene Knochenbrüchigkeit anbelangt, ist eine solche von älteren Skorbutforschern wiederholt hervorgehoben worden. Dies tat z. B. schon Gideon Harvey[2], indem er erwähnt, daß die Knochen beim Skorbut auffallend leicht frakturieren. Dasselbe erhellt aus der vorzüglichen geschichtlichen Darstellung von Looser[3], die eine Fülle von diesbezüglichen Tatsachen enthält. Wir gestatten uns seiner Arbeit folgende Angaben zu entlehnen, indem wir uns nur dazu imstande sehen seine Übersicht in einem Punkte zu ergänzen. Looser zitierte folgende Beobachtung von Hoffmann (1782). „Alle Knochen werden bei dieser Krankheit sehr gebrechlich. Es ist zum Erstaunen, wenn man hört, wie hier und da ein Skorbutiker, da er nur etwas von der Höhe wegnehmen wollte, einen Arm, und, da er nur spazieren ging, ein Bein brach. Nicht fehlet es an Beobachtungen, da dieses geschahe, indem sich dergleichen Kranke nur im Bett umlegen wollten."

Ferner zitiert Looser Beobachtungen des Anatomen Fries, der ebenfalls die Knochen Skorbutkranker auffallend brüchig fand, und ferner die von manchen Autoren (Lind, Barlow, Netter) besprochenen Beobachtungen Pouparts (1699). Wenn derselbe die Kranken bewegte, hörte er ein leises Krachen der Knochen und stellte mittels Sektion fest, daß dies Krachen durch eine Lostrennung der Epiphysen verursacht war. Solche Epiphysentrennungen fand Poupart überhaupt bei der Sektion aller Skorbutkranker unter 18 Jahren. Auch hörte er oft ein leises Krachen, wenn Skorbutpatienten atmeten, und fand bei der Leichenöffnung, daß die Rippen sich von ihren Knorpeln losgetrennt hatten.

Ferner gibt Looser die Angaben Jean Louis Petits (1773) wieder. Derselbe fand bei der Sektion von zwei Skorbutkranken, daß sowohl die Rippen sich von ihren Knorpeln, wie die Epiphysen der Röhrenknochen sich von ihren Diaphysen losgetrennt hatten.

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1903.
[2] *The disease of London or a new discovery of scurvy.* London 1675.
[3] A. a. O.



Schließlich zitiert Looser eine größere Reihe Autoren, welche multiple Frakturen der Rippen in der Nähe der Knochenknorpelgrenze beobachtet haben. „Es handelt sich“, sagt Looser, „überall, ebenso wie bei den oben schon zitierten Fällen, um Frakturen der am vorderen Ende stark verdünnten Rippe ohne Verletzung des Periostes, das um die Fraktur gleichsam einen Sack bildet, welcher von einer weichen, koagulierten, schwarzroten Blutmasse ausgefüllt ist.“

Wir fügen hierzu folgende Beobachtung, welche der russische Arzt Isserson während des russisch-japanischen Krieges gemacht hat, und die in einer Arbeit von Blau[1] zitiert ist:

„Isserson schreibt, daß bei verschiedenen Kranken eigenartige subperiosteale Blutergüsse im Bereiche des Brustbeines und der vorderen Rippengegend zur Beobachtung kamen, welche in Form einer schmerzhaften Geschwulst sich als Prädilektionsstelle die Übergangszone von Rippe zu Rippenknorpel wählten und diese zur Auflockerung bzw. zur totalen Usurierung brachten. Es trat bei vier Kranken nicht nur Krepitation und Beweglichkeit an dieser Stelle ein, sondern in einem Falle sogar eine vollständige Loslösung des Brustbeins in allen Nachbarverbindungen, so daß dasselbe ‚bei jeder Atembewegung zurücksank und die Rippenenden hervorragten‘.“

Bekanntlich sind Knochenbrüchigkeit, Loslösung der Epiphysen und Blutungen um die Knochenknorpelgrenzen der Rippen, zum Teil auch Frakturen der vorderen Rippenenden eine wenn möglich noch gewöhnlichere Erscheinung bei der Barlowschen Krankheit, d. h. dem infantilen Skorbut. Dies ist ja einer der wichtigsten Gründe der zuerst von Barlow ausgesprochenen und von den vielen unten zu besprechenden deutschen pathologischen Anatomen vertretenen Anschauung, daß der infantile Skorbut mit demjenigen der Erwachsenen identisch ist.

Mit der Ausnahme, daß die Frakturen der Rippen unserer Versuchstiere nicht makroskopischer Art waren, sondern erst, wie wir sehen werden, als mikroskopische Infraktionen nachweisbar waren, stimmen diese Beobachtungen über den menschlichen Skorbut ganz mit den Befunden bei unseren Versuchstieren überein. Die Knochenbrüchigkeit, die Loslösung der Epiphysen und die Blutungen um die Knochenknorpelgrenzen der Rippen sind, wie wir sahen, auch bei der Meerschweinchenkrankheit eine sehr auffallende Erscheinung.

[1] *Deutsche militärärztl. Zeitschrift.* 20. Aug. 1909. S. 666.



Dagegen unterscheiden sich unsere Meerschweinchen von erwachsenen Skorbutkranken dadurch, daß die Versuchstiere verhältnismäßig selten Blutungen in der Haut darboten. Wie erwähnt, kamen nämlich Blutungen (Petechien) in der Haut nur bei 5 von den 96 Tieren vor.

Aber auch diesem Unterschiede kann keine prinzipielle Bedeutung beigemessen werden. Denn im Gegensatze zum Skorbut des Erwachsenen sind Blutungen in der Haut auch beim infantilen Skorbut keineswegs immer häufig. Zwar fanden sich solche Blutungen in 182 der 353 von der American pediatric society gesammelten Fälle.[1] Dagegen wurden sie von Barlow[2] in seiner 1883 publizierten Arbeit nur in 3 von 31 Fällen beobachtet. Ferner fand Heubner[3] sie nur in 7 von 82 Fällen, während Neumann[4] Hautblutungen in 7 von 40 Fällen Barlowscher Krankheit beobachtet hat.

2. Mikroskopische Veränderungen, besonders des Knochensystems.

Wegen der vermuteten Verwandtschaft zwischen Skorbut und Schiffs-Beriberi haben wir sehr oft die Nerven der im vorigen Abschnitte besprochenen Tiere untersucht. Die Markscheiden der feineren Nerven, besonders der Extremitäten, zeigten sich durchgehend in Marchi- bzw. Busch-Präparaten von einer auffallend großen Zahl kleiner schwarzer (sog. Elsholtzscher) Kügelchen mehr weniger dicht durchsetzt. Wir gehen mit Elsholtz davon aus, daß diese Veränderung eine beginnende Degeneration andeutet, um so mehr, als wir öfters, aber keineswegs immer, in Pikrokarminpräparaten Zerbröckelungen oder Auftreibungen o. ä. der Achsenzylinder nachweisen konnten.

Vorläufig können wir jedoch diesem Befunde keine größere Bedeutung beimessen. Wenn wir nämlich auch öfters eine typische Wallersche Degeneration beobachtet haben, beschränkte diese sich fast immer auf vereinzelte feine Faserbündel (der Muskulatur der Extremitäten oder des Diaphragmas), während eine wirkliche (moderate) Wallersche Polyneuritis im Gegensatze zu den in der Einleitung besprochenen Tauben nur in zwei Fällen auftrat. (Das eine dieser Tiere war mit Weizenbrot, das mit Hefe gebacken war, gefüttert. Die Nahrung des anderen Tieres bestand in Gerstengraupen.)

[1] *Medical Record.* 2. Juli 1898.
[2] *Medico-chirurg. transact.* 1883. Vol. XLVI.
[3] A. a. O.
[4] *Deutsche Klinik.* 1904. Bd. VII.



Wir haben ferner sehr oft die Muskulatur der Extremitäten untersucht. Die Muskelfasern waren in großer Verbreitung abnorm schmal und zeigten öfters einige fettige Degeneration. Auch bestand oft ein Zerfall in unregelmäßige, hyaline Klümpchen, die zum Teil nicht in derselben Weise wie die normalen Fasern gefärbt wurden. Zwischen diesen Klümpchen bestanden hier und da kleine Ansammlungen von Sarkolemmkernen. Sonst wurde aber keine Vermehrung der Zellen bzw. eine rundzellige Infiltration nachgewiesen.

Schließlich haben wir öfters, aber nicht immer, eine fettige Degeneration der Herzmuskulatur nachgewiesen. Dasselbe bezieht sich auch auf das Epithel der Schleimhaut und der Drüsen des Magens und des Darmes.

Was die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Organe betrifft, ergab dieselbe, wenn die Sektion möglichst schnell nach dem Tode ausgeführt wurde, ein völlig negatives Resultat. Nachdem, wie erwähnt, vor kurzer Zeit Kohlbrugge[1] einige unserer Befunde bestätigt und die Anschauung ausgesprochen hat, daß dieselben, wie der menschliche Skorbut, durch gewisse gärungserregende, im Darmkanale sich vermehrende Bazillen zu erklären sei, haben wir versucht ähnliche Bazillen auch im Darmkanale unserer Tiere nachzuweisen. Wenn dies uns bisher nicht gelungen ist, mag dies vielleicht dem Umstande zuzuschreiben sein, daß wir während der letzten Monate unsere Tiere mit Hafer gefüttert haben, während K.s Versuche anscheinend mit Brot angestellt wurden. Übrigens möchten wir hinzufügen, daß die von K. gegebene Beschreibung seiner Bazillen etwas unbestimmter Natur ist. Die von K. befürwortete Deutung seiner Befunde ist am Ende des 6. Kapitels des 2. Abschnittes dieser Arbeit erwähnt.

Vor allem haben wir jedoch das **Knochensystem** unserer Versuchstiere untersucht. Denn zahlreiche Forscher haben nachgewiesen, daß die eigentümlichen makroskopischen Veränderungen des Knochensystems, die, wie erwähnt, sowohl beim Skorbut der Erwachsenen, wie bei der Barlowschen Krankheit vorkommen, bei der letzteren von spezifischen mikroskopischen Veränderungen begleitet werden. (Was entsprechende Veränderungen bei älteren Kranken betrifft, siehe unten.)

In seiner ersten klassischen Arbeit über infantilen Skorbut schreibt Barlow[2]: „Das Periost des Femurs ist blutreich (vaskularisiert) und verdickt, doch frei von kleinzelliger Infiltration. Man sieht in den tieferen Schichten, sowie zwischen dem Periost und dem Schaft ausgebreitete

[1] A. a. O. [2] A. a. O.



Hämorrhagien. Gleichzeitig beobachtet man eine verbreitete Resorption der Trabekeln der Spongiosa."

Im Jahre 1890 beschrieb Th. Fischer[1] einen Fall von infantilem Skorbut, in welchem das Mark der Diaphysen der Röhrenknochen unterhalb des Epiphysenknorpels das Aussehen von Schleimgewebe darbot und von Blutungen durchsetzt war. An diesen Stellen wurde auch eine ausgiebige Rarefaktion der Spongiosabälkchen beobachtet. Entsprechende Veränderungen traten auch in den Rippen auf.

Später haben eine Reihe deutscher Forscher eingehende mikroskopische Untersuchungen über die Barlowsche Krankheit angestellt. So haben z. B. Nägeli[2], Jacobsthal[3] und Hoffmann[4] je einen Fall beschrieben, während Schödel und Nauwerck[5], Schmorl[6] und vor allem Eugen Fränkel[7] in seinen umfassenden Arbeiten eine größere Reihe Fälle veröffentlicht haben.

Diese Untersuchungen führten einstimmig zu dem gesetzmäßigen Resultate, daß der infantile Skorbut konstant von folgenden Veränderungen begleitet wird:

1. Das Knochenmark verliert an ganz bestimmten Stellen des Knochensystems seinen lymphoiden Charakter und wird hier von einem zellenarmen retikulären oder fibrillären, bisweilen auch einem mehr homogenen Gewebe ersetzt. Letzteres Gewebe enthält wenige oder keine Osteoblasten und lymphoide Zellen; statt dessen sieht man Zellen von spindel- oder sternförmiger Gestalt. Was Blutgefäße betrifft, ist auch ihre Zahl auffallend klein. In diesem Gewebe treten oft, aber nicht immer, Blutungen oder Anhäufungen von Blutpigment auf. Wegen der Zellenarmut färbt sich dies Gewebe z. B. mit Hämatoxylin weniger stark als das normale Mark. In gefärbten Schnitten unterscheidet es sich deshalb oft schon durch seine helle Farbe vom normalen Markgewebe. („Helles Mark".)

Dies Bindegewebe wird als die, zum Teil etwas veränderte, retikuläre Grund- oder Stützsubstanz des ursprünglichen lymphoiden Markes aufgefaßt. Daher der von Schödel und Nauwerck eingeführte Name „Stütz"- oder „Gerüst-Mark".

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1890.

[2] *Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie.* 1897. Bd. VIII. S. 687.

[3] Zieglers *Beiträge.* Bd. XXVII. S. 173.

[4] *Ebenda.* Suppl. 1905 (Festschr. f. Prof. Jul. Arnold). — Auch Stoos und Butzke haben je einen Fall beschrieben.

[5] *Untersuchungen über die Möller-Barlowsche Krankheit.* Jena 1900.

[6] *Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie.* 1899. Bd. X. S. 834. — Zieglers *Beiträge.* 1901. Bd. XXX. — *Jahrbuch f. Kinderheilkunde.* Januar 1907.

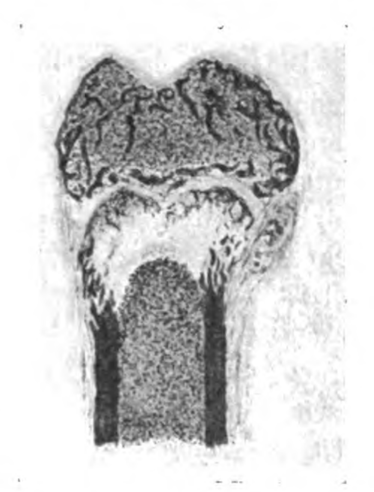
[7] *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.* 1904. Bd. VII. Nr. 5 u. 6. 1906. Bd. X. Nr. 1 und 1908. Ergänzungsbd. XVIII. — *Münchener med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 45 u. 46.



Diese Veränderungen treten in einer wechselnden Zahl der Röhren- und Rippenknochen auf, und zwar, wie erwähnt, an ganz bestimmten Stellen derselben. Sie beschränken sich nämlich auf die Zonen der endochondralen Ossifikation, d. h. auf die Ossifikationskerne der Epiphysen, vor allem aber auf die Enden der Diaphysen der Röhrenknochen und die vorderen (Epiphysen-)Enden der Rippen. Hier stößt das „Gerüst-Mark“ unmittelbar an die Epiphysen- bzw. Rippenknorpel, indem es die Knorpel in Gestalt eines schmäleren oder breiteren, oft bis 1 bis $1^{1}/_{2}$ cm dicken Gürtels vom normalen Marke der Diaphyse trennt.

(Der Deutlichkeit halber sind diese Veränderungen in untenstehender Textfigur wiedergegeben. Das Präparat stammt von einem unserer Versuchstiere, das nach Fütterung mit Hafergraupen verendete.

Schnittpräparat des unteren Femurendes. Hämatoxylin; mit Tusche reproduziert. Schwache Vergrößerung. Zwischen dem Epiphysenknorpel und dem normalen Marke der Diaphyse ein ausgesprochener Gürtel „Helles Mark“ mit umgebender atrophischer Corticalis und atrophischen Spongiosabälkchen.)



Schließlich sei noch erwähnt, daß dieselbe Veränderung des Markes öfters auch in den Haversschen Kanälen nachzuweisen ist.

2. Die Neubildung von Knochen ist bedeutend herabgesetzt oder hört ganz auf, und das fertige Knochengewebe atrophiert und wird allmählich absorbiert. Auch diese Veränderung tritt besonders, wenn auch nicht ausschließlich, in der Gegend der Ossifikationszonen auf und vor allem in den Enden der Diaphysen der Röhrenknochen bzw. in den vorderen Enden der Rippen. Diese Atrophie des Knochengewebes führt erstens zu einer ausgesprochenen Verminderung der Zahl der Spongiosabälkchen, während die übrig bleibenden derselben auffallend schmal sind oder eine unregelmäßige Gestalt annehmen und in Schnitten oft als unregelmäßige Fragmente ohne Verbindung mit dem Epiphysen- bzw. Rippenknorpel auftreten. („Trümmerzone“ E. Fränkels.)

Zweitens atrophiert an den Diaphysen- bzw. vorderen Rippenenden auch die Substantia corticalis, die hier oft zu einer schmalen Schicht reduziert wird oder streckenweise ganz verschwindet. Wo sie noch existiert, treten außer makroskopischen Frakturen oder Fissuren auch mikroskopisch nachweisbare Brüche oder Infraktionen auf.

Diese Verhältnisse erklären leicht, weshalb der infantile Skorbut in so weitem Umfange von „Epiphysenlösungen“, d. h. Frakturen an den Enden der Diaphysen begleitet wird.

Die obenerwähnten Veränderungen wurden in der ersten der obengenannten Arbeiten von Schmorl resümiert. Er hob hervor, daß die

Knochenveränderungen des infantilen Skorbuts sich durch eine defekte Apposition und eine erhöhte Resorption des festen Knochengewebes charakterisiert, und daß ferner die lymphoiden Zellen der Diaphysenenden bzw. der Ossifikationskerne der Epiphysen durch ein fibrilläres Bindegewebe ersetzt werden, welches wenig Osteoblasten und andere Zellen und wenig Blutgefäße enthält.

Schließlich findet man beim infantilen Skorbut:

3. **Veränderungen der Epiphysen- und Rippenknorpel.** In dieser Beziehung ist besonders hervorzuheben, daß die Reihen der Knorpelzellen unregelmäßig sind, und daß die sogenannte vorläufige Verkalkungszone als ein Netzwerk verkalkter Balken abnorm lange bestehen bleibt.

Die oben dargestellten Befunde beziehen sich auf den eigentlichen „infantilen" Skorbut, d. h. den Skorbut des ersten Kindesalters. Bei älteren Patienten ist dagegen die Krankheit bisher selten untersucht worden. Die betreffenden Fälle beziehen sich erstens auf einen 14jährigen skorbutischen Knaben, dessen Knochensystem von Looser[1] untersucht wurde. Die Befunde waren wie oben beschrieben. Der andere Fall ist von E. Fränkel[2] untersucht worden. Es war dies ein 7jähriger skorbutischer Knabe, der während mehrerer Monate mit Reis ernährt worden war, weil er keine andere Nahrung vertragen konnte. Auch in diesem Falle wurden ausgebreitete Veränderungen der besprochenen Art nachgewiesen.

In dem Gedanken, daß vielleicht die russische Literatur über diese Frage Auskunft gibt, schrieb der eine von uns an Prof. Mojssejew in Petersburg. Er hat uns freundlichst mitgeteilt, daß Krivoucha im Jahre 1888 das Knochensystem von sechs erwachsenen Skorbutpatienten untersucht hat. Er fand im Marke der Röhrenknochen ein retikuläres Bindegewebe, dessen Maschen lymphoide Zellen und rote Blutkörperchen enthielten. Auch im Marke der Rippen trat ein retikuläres Bindegewebe mit eingestreuten lymphoiden Zellen, Blutkörperchen und Pigmentzellen auf. Ferner war eine Atrophie des kompakten und spongiösen Knochengewebes auffallend. Obwohl es nicht mitgeteilt ist, an welchen Stellen der Knochen diese Veränderungen auftraten, ist die Übereinstimmung zwischen diesen Beobachtungen und den Befunden beim infantilen Skorbut in der Tat sehr augenfällig. An diese Untersuchungen reihen sich die oft zitierten

[1] A. a. O.

[2] *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.* 1906. Bd. X.



von Uskov[1], der bei erwachsenen Skorbutpatienten eine ausgesprochene Atrophie des festen Knochengewebes vorfand. Besonders untersuchte er die Rippen, deren S. compacta in der Nähe der Knorpel oft ganz verschwunden war.

Hierzu kommt, daß der Skorbut älterer Personen, wie früher besprochen, auch in bezug auf Knochenbrüchigkeit und Blutungen unter dem Periost der Knochenknorpelgrenze der Rippen mit Lostrennung der letzteren vom Knorpel, wie auch in bezug auf Epiphysenlösungen bei Kranken unter 18 Jahren mit dem infantilen Skorbut übereinstimmt. Es scheint deshalb nicht zweifelhaft zu sein, daß der Skorbut des Menschen, unangesehen des Alters der Kranken, eine pathologisch-anatomische Einheit bildet.

Was unsere eigenen Untersuchungen des Knochensystems betrifft, ist als Einleitung hervorzuheben, daß wir von den meisten Versuchstieren eines oder beide der Ossa tibiae und femoris, in einigen wenigen Fällen auch der Ossa humeri untersucht haben. Ferner untersuchten wir meistens einige Rippen; jedoch war die Zahl der letzteren in vielen der hier besprochenen Versuche gering, indem wir uns überhaupt erst nach und nach daran gewöhnt haben, von jedem Tiere eine größere Anzahl Knochen mikroskopisch zu untersuchen. Außerdem unterzogen wir in den oben besprochenen 11 Fällen den einen oder beide Kiefer mit den betreffenden Weichteilen einer mikroskopischen Untersuchung.

Diese Knochen haben wir nach Fixation in Formol meistens in 5 prozentiger Trichloressigsäure, seltener in 5 prozentiger Formol-Salpetersäure dekalziniert. Zuweilen verwendeten wir auch das Pommersche Verfahren, d. h. eine unvollständige Dekalzination in doppelchromsaurem Kali bzw. Müllers Flüssigkeit. Das Pommersche Verfahren ist das bei Untersuchungen menschlicher skorbutischer Knochen gewöhnliche. In Pommer-Präparaten färbt sich nämlich das osteoide Gewebe mittels Karmin auffallend rot, und der Nachweis dieses Gewebes ist für die Frage eines eventuellen Zusammenhanges zwischen dem infantilen Skorbut und Rachitis von Bedeutung. Diese Frage ist jetzt dahin entschieden, daß die zwei Krankheiten zwar bisweilen, aber keineswegs immer, beim selben Patienten vorkommen können. Für unseren Zweck war das Pommersche Verfahren nur von geringer Bedeutung. Denn unsere Tiere zeigten nur selten mikroskopische Veränderungen, die auf eine Bildung von osteoidem Gewebe deuteten. Meistens beschränkte sich der Nutzen

[1] *Centralblatt f. d. med. Wissenschaften.* 1878. Bd. XVI.



des Verfahrens darauf, daß es besser wie andere Methoden ein näheres Studium gewisser Veränderungen der Epiphysen- bzw. Rippenknorpel gestattete. Dagegen bietet das Pommersche Verfahren den Nachteil, daß es eine abschreckende Zeit in Anspruch nimmt. Denn trotz der geringen Größe der Knochen des Meerschweinchens werden z. B. die Ossa tibiae mittels Dekalzination in doppelchromsaurem Kali erst nach Monaten schnittfähig.

Von den dekalzinierten Knochen haben wir Schnittpräparate angefertigt, die mit Hämatoxylin-Eosin, bzw., wenn sie nach Pommer behandelt waren, mit Hämatoxylin-Karmin gefärbt wurden.

Wir haben in dieser Weise Knochen von 76 der im vorigen Kapitel besprochenen 96 Tiere untersucht. Die Resultate sind in der Tabelle II zusammengestellt; diese Tabelle umfaßt außerdem noch zwei Tiere, welche neben Weißbrot eine tägliche Zugabe von kohlensaurem Kalk erhielten. (Über die vier im Anhang der Tabelle aufgeführten Tiere, welche mit Weißbrot und Heu gefüttert waren, siehe unten.) Wie aus der Tabelle ersichtlich, wiederholten sich die nachgewiesenen Veränderungen des Knochenmarkes mit fast gesetzmäßiger Regelmäßigkeit beinahe bei allen untersuchten Tieren. Indem wir auf die unserer Arbeit beigefügten Tafeln der Schnittpräparate eines Os tibiae und einiger Rippen verweisen (vgl. Taf. I—III), beschränken wir uns auf ein Resumé derjenigen mikroskopischen Veränderungen, welche durchgehend am oberen Ende eines Längsschnittes einer erkrankten Tibia der hier besprochenen Meerschweinchen auffällig sind.

In der Diaphyse ist das Knochenmark und die Corticalis normal bis in die Nähe des Epiphysenkorpels. Hier wird die Corticalis auffallend dünn und atrophisch; oder sie ist von fibrillären, zum Teil hämorrhagischen Bindegewebszügen durchsetzt. Hier und da kann auch die Corticalis ganz fehlen; oder sie existiert nur als kleine Knochenfragmente bzw. Spiculae, die von fibrillärem Bindegewebe und Blutungen umgeben sind.

Es ist ersichtlich, daß schon diese Veränderung dazu führen muß, daß der Knochen an dieser Stelle, d. h. gerade in der Nähe des Epiphysenknorpels, brüchig werden muß. Dies wird auch dadurch bestätigt, daß die Corticalis an dieser Stelle öfters kleine mikroskopische Frakturen oder Infraktionen darbietet, die zum Teil von Blutergüssen umgeben sind. Oder die Corticalis ist von mikroskopischen Fissuren durchsetzt, die sich unterhalb des Epiphysenknorpels in die Spongiosa verfolgen lassen.

Zum Teil werden aber solche Fissuren nur in der entsprechenden spongiösen Knochensubstanz wahrgenommen. Hier sind sie in der



Tat sehr oft anzutreffen; trotz der behutsamsten Behandlung findet man häufig, daß die Spongiosa von dem Epiphysenknorpel durch einen kürzeren oder längeren horizontalen Spalt getrennt ist. Dies beruht auf einer Atrophie der Spongiosabälkchen. Von denselben sind bisweilen einige annähernd unverändert. Meistens sind sie aber atrophisch und unregelmäßig und treten sehr oft als schmale und unregelmäßige Fragmente oder Inseln auf, die in keiner Verbindung mit dem Epiphysenknorpel stehen. („Trümmerfeldzone" E. Fränkels.) Oder sie können auf größere oder kleinere Strecken des Schnittes gänzlich fehlen. Was eine Apposition von normalem Knochengewebe betrifft, scheint dieselbe ganz zu fehlen; dagegen haben wir in einigen Fällen, aber selten, in Pommer-Präparaten kleine Neubildungen von osteoider Substanz beobachtet.

Was ferner das Knochenmark anbelangt, ist dasselbe, wenn man den Schnitt der Tibia von unten nach oben untersucht, normal, bis die dichtgedrängten lymphoiden Zellen in wechselnder Entfernung vom Epiphysenknorpel anfangen an Zahl abzunehmen oder gänzlich verschwinden. Diese Veränderung tritt entweder plötzlich oder allmählich auf. Statt der lymphoiden Zellen tritt ein zellenarmes, retikuläres oder fibrilläres Bindegewebe auf. Dies enthält wenig oder keine Osteoblasten, besteht aus spindel- oder sternförmigen Zellen und enthält in seinen Maschen wenig Blutgefäße und bisweilen kleine Haufen von lymphoiden Zellen.

Dies Gewebe entspricht in jeder Beziehung dem oben besprochenen „Gerüstmark". Es füllt die Zwischenräume zwischen den noch existierenden Spongiosabälkchen und dringt bisweilen auch in den Epiphysenknorpel ein. In einigen Fällen tritt dies Gewebe nur in einigen, nicht aber in allen Schnitten der Tibia auf; in anderen Fällen sieht man es nur an einigen, nicht aber an anderen Stellen desselben Schnittes. Wo dies vorkam, haben wir zu unserer Verwunderung hin und wieder beobachtet, daß die Atrophie der Spongiosabälkchen der Veränderung des Markes nicht entsprach. Im Gegenteil ist es uns passiert, daß die Atrophie der Bälkchen gerade am größten war, wo das Mark sich anscheinend normal gestaltete, und umgekehrt. Gewöhnlich ist aber dies zellenarme Gewebe als ein kontinuierlicher, 1 bis 2 mm breiter Gürtel zwischen den Epiphysenknorpel und das normale Mark der Diaphyse eingeschaltet, und ist wegen seiner hellen Farbe in Hämatoxylinpräparaten sehr oft schon mit dem bloßen Auge zu unterscheiden; d. h. wir stehen gegenüber derselben Veränderung wie beim menschlichen Skorbut. Wir haben es mit einer makroskopischen Zone von „hellem Mark" zu tun (vgl. Taf. I—III).



In diesem Gewebe treten gewöhnlich multiple Blutergüsse von wechselnder Größe auf. Doch müssen wir hervorheben, daß diese Ergüsse bisweilen gänzlich fehlen können. Es sei noch erwähnt, daß hin und wieder im besprochenen Gewebe unregelmäßige Schollen hyaliner Struktur auftreten.

Wo bei der Sektion Epiphysenlösungen vorkamen, traten sie an der hier besprochenen Stelle des Knochens auf. Was die Epiphysen betrifft, enthalten diese bei Meerschweinchen des von uns verwendeten Gewichtes keine Ossifikationskerne. Es ist deshalb nur, was zu erwarten war, wenn wir nur einmal „Gerüstmark“ in der Epiphyse angetroffen haben. In diesem Falle trat es als ein schmaler Saum an der oberen Grenze des Epiphysenknorpels auf. Dagegen fanden wir meistens die Corticalis und die Spongiosabälkchen der oberen Tibiaepiphyse etwas, wenn auch nicht viel atrophiert.

Was den oberen Epiphysenknorpel der Tibia betrifft, ist dieser meistens schmäler wie normal. Seine Zellen sind von unregelmäßiger Größe und bilden sehr oft unregelmäßige Haufen; sind sie in Reihen geordnet, divergieren dieselben oft gegen die Peripherie des Knorpels. Die vorläufige Verkalkungszone ist erhalten, aber wir haben öfters beobachtet, daß das Netzwerk der verkalkten Knorpelbälkchen unregelmäßig war oder — in einigen Fällen — fehlte. Bisweilen schoben sich hier und da Zäpfchen von „Gerüstmark“ in den Knorpel hinein und drängten die Reihen der Knorpelzellen auseinander.

Schließlich sei noch erwähnt, daß das Periost des oberen Teiles der Tibiadiaphyse meistens verdickt ist. Dies gilt sowohl in bezug auf seine äußere, fibröse, wie auf seine innere, knochenbildende Schicht. In beiden Schichten treten zum Teil ausgebreitete Blutungen auf; in mehreren Fällen kommunizierten dieselben mit Blutergüssen im Gerüstmarke.

Die oben besprochenen Veränderungen entsprechen in allen wesentlichen Beziehungen denjenigen des menschlichen Skorbuts.

Denselben Veränderungen begegnen wir in den Rippen der hier besprochenen Meerschweinchen. Auch hier erkrankt nur derjenige Teil des Knochens, der an den Knorpel stößt. Auch hier tritt genau dieselbe Veränderung des Periostes und Knorpels und dieselbe Atrophie bzw. Resorption des kompakten und spongiösen Knochengewebes auf; auch hier ist ein zellenarmes, retikuläres oder fibrilläres Bindegewebe mit oder ohne Blutungen zwischen den Knorpel und das normale Mark ein-



geschaltet. Gewöhnlich sind diese Veränderungen am meisten in denjenigen Rippen ausgesprochen, deren Knochenknorpelgrenzen von deu im vorigen Abschnitte besprochenen Blutungen umgeben sind. Jedoch findet man auch öfters erkranktes Mark **ohne** Blutungen unter dem Periost; und umgekehrt: man findet die Knochenknorpelgrenze von Blutungen umgeben, während das Mark anscheinend normal ist. Dies scheint daher zu kommen, daß die Blutungen unter dem Periost durch kleine, mikroskopisch sehr oft nachweisbare **Frakturen** oder **Infraktionen** der S. compacta verursacht werden. Diese Frakturen usw. können eintreten, bevor noch die Erkrankung des Markes manifest ist; und umgekehrt: die Erkrankung des Markes kann schon ausgesprochen sein, ohne daß die Compacta entsprechend gelitten hat.

Bevor wir die Rippen verlassen, sei noch erwähnt, daß wir öfters bei der mikroskopischen Untersuchung beobachtet haben, daß der Rippenknorpel in das Mark hineinragte, während zu gleicher Zeit die Corticalis einen gegen außen konvexen Bogen bildete. Wahrscheinlich haben die Atembewegungen den Knorpel in den morschen Knochen eingekeilt.

Dieselben mikroskopischen Veränderungen wiederholen sich schließlich auch in anderen Knochen, besonders im unteren Ende des Femurs und oberen Ende des Humerus. Die Veränderung des festen Knochengewebes, die Umbildung des Markes in ein zwischen den Epiphysenknorpel und die normale Diaphyse eingeschaltetes „Gerüst“- bzw. „Helles Mark“ usw., alles wiederholt sich in genau derselben Weise wie oben beschrieben. Doch sind die Veränderungen dieser Knochen bei weitem nicht so konstant wie in der Tibia und den Rippen.

Zwecks Einholung eines sachkundigen Urteils haben wir im Jahre 1907 E. **Fränkel** Knochenpräparate unserer Meerschweinchen vorgelegt. In seiner bekannten großen Monographie über infantilen Skorbut von 1908 [1] spricht er aus, daß die von uns erzielte Knochenerkrankung „sich anscheinend in jeder Beziehung mit der beim Menschen auftretenden deckt. Die mir vorgelegten Präparate ließen in der Tat eine weitgehende Ähnlichkeit mit den an Knochen von Fällen menschlicher **Möller-Barlow**schen Krankheit feststellbaren Alterationen erkennen, insofern die für dieses Leiden charakteristische Umwandlung des Knochenmarkes, die in dasselbe gesetzten frischen und älteren Hämorrhagien, die abnorme Persistenz kalkhaltigen Materials im Bereich der Knorpelknochengrenze und der angrenzenden Trabekelpartien, die Verdünnung der Corticalis, die Verarmung der Spongiosa an Knochenbälkchen und die Trümmerfeldzone zu erkennen waren.“

[1] Die **Möller-Barlow**sche Krankheit. *Fortschritte a. d. Gebiete der Röntgenstrahlen.* 1908. Ergänzungsbd. XVIII.

Tabelle II.

Übersicht über die Befunde in bezug auf Lebensdauer, Gewicht, Lockerung der Zähne, Blutungen und mikroskopische Knochenveränderungen bei den 76 im Texte besprochenen Meerschweinchen, bei welchen mikroskopische Untersuchungen des Knochensystems ausgeführt wurden. Zu diesen 76 Tieren kommen 2, welche mit Weißbrot und kohlensaurem Kalk gefüttert wurden. In Betracht der geringen Anzahl der Weißbrottiere sind ferner in einem Anhange die Befunde bei 4 Tieren zusammengestellt, welche außer Weißbrot täglich Heu erhielten. Über die Resultate der Untersuchung von 6 mit gewöhnlichen Reisgraupen („geschältem“ Reis) gefütterten Tieren siehe S. 34, Anhang. Von den Rippen wurden die vorderen, von den Ossa tibiae et humeri die oberen, von den Ossa femoris die unteren Enden untersucht.

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen				Anmerkungen
	i. Tagen	in grm		Rippen-epiphysen	Knie-gelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Obere Enden der Humeri	
Haferkörner und Ungekochter Hafer	14	360—195	+	—	—	13 +	1 +	1 —	nicht unters.	
	17 (getötet)	380—250	+	2 +	2 +	13 +	1 +	1 +	„	
	19 (getötet)	340—150	+ (Andeut.)	2 +	—	9+, 5—	1 —	1 —	„	
	19	360—170	+	3 +	1 +	13 +	1 +	1 +	„	
	22	295—155	+	mehrere +	2 +	5 +	2 +	2 +	1 +	
	25	275—190	+	alle +	2 +	5 +	2 +	2 +	1 +	
	25	340—150	+	2 +	—	4+, 7—	1 —	nicht unters.	nicht unters.	
	26	335—200	+	alle +	1 +	9 +	1 +	1 +	„	
	27	365—215	+	9 +	1 +	13 +	2 +	2 +	„	
	28	455—250	+	mehrere +	1 +	3 +	1 +	1 +	1 —	
	28	425—210	+	mehrere +	2 +	3 +	2 +	1 —	1 +	
	30	400—195	+	9 +	2 +	nicht unters.	2 +	1 +	nicht unters.	

Wasser.[1]		20 (Abszeß)	320—280	+	—	—	20 —	2 —	2 —	„	
	Ungekochter Hafer und ClNa ad libitum	24	365—225	+	7 +	2 +	11+, 8—	2 +	2 —	„	
		24	310—225	+	11 +	2 +	11+, 5—	2 +	2 +	„	
		27	310—170	+	10 +	2 +	16+, 1—	2 +	2 +	„	
	Gekochter Hafer (2 Stunden bei 127°)	28	430—250	+	alle +	2 +	12 +	1 +	nicht unters.	„	
		29	460—210	+	alle +	2 +	3 +	1 +	1 +	„	
		30	405—210	+	alle +	2 +	8 +	2 +	1 ?	„	
Gleiche Teile ungekochter **Haferkörner** und **Roggenkleie** nebst Wasser.		25	320—183	+	—	—	2+, 9—	2 —	2 —	„	
		25	360—205	+	13 +	2 +	17+, 1—	2 +	2 +	„	
		27	373—167	+	10 +	2 +	11+, 5—	2 +	1 +, 1—	„	
		28	362—195	+	15 +	2 +	11 +	2 +	1 + (And.), 1—	„	
Gleiche Teile ungekochter **Haferkörner** und **Reiskleie** nebst Wasser.		26	349—178	+	3 +	—	5+, 13—	2 +	2 —	„	Über den Unterschied zwischen diesen Resultaten und dem Einfluß von Reiskleie auf Polyneurit. gallinarum Eijkman, s. S. 29. Über Versuche mit Reisgraupen („geschältem“ Reis) s. S. 34.
		27	339—167	+	10 +	2 +	17+, 4—	2 +	1 +, 1—	„	
		29	349—167	+	6 +	2 +	18+, 2—	2 +	2 —	„	
		30	404—183	+	—	—	1 ?, 19—	2 —	2 —	„	
Ungekochte **Roggenkörner** und Wasser.		24	215—140	+	nicht unters.	2 +	2 +	1 +	1 +	„	
		25	230—160	+	„	2 +	2 +	1 +	1 +	1 +	
		25	600—355	+	2 +	1 +	4 +	1 —	1 —	1 —	
		28	700—390	+	1 +	1 +	3 +	2 —	1 —	nicht unters.	
Ungekochte **Weizenkörner** und Wasser.		25	280—150	+	alle +	2 +	1 +, 1—	1 +	1 +	1 +	
		26	575—315	+	alle +	1 +	2 +, 1—	1 —	1 —	nicht unters.	
		27	530—320	+	3 +	2 +	1 +	1 +	1 +	1 +	
		29	295—165	+	alle +	2 +	3 +	1 +	1 +	1 +	

[1] Zu den hier aufgeführten 20 Hafertieren kommt noch ein Tier, welches schon am 12. Tage verendete; es zeigte eine Lockerung der Zähne, aber sonst keine skorbutischen Veränderungen.



Tabelle II. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres i. Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippenepiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Obere Enden der Humeri	Anmerkungen
Ungekochte **Gerstenkörner** und Wasser.	26	590—375	+	nicht unters.	—	3 +, 1 —	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	Diese Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen und wurden deshalb sehr ungenügend untersucht.
	26	665—310	+	„	—	3 +	1 +	1 +	1 +	
	27	610—350	+	„	1 +	nicht unters.	1 +	nicht unters.	1 +	
Ungekochte, grob-gemahlene **Maiskörner**.	27	350—177	+	9 +	2 +	17 +, 3 —	2 +	2 —	2 +	Bei dem 1. und 3. Tiere wurden auch 2 Metatarsalknochen, bei dem 1. ferner die unteren Enden einer Tibia u. Fibula, alle mit positivem Resultate untersucht.
	27	330—154	+	7 +	2 +	17 +	2 +	2 +	2 +	
	27	353—175	+	7 +	2 +	16 +	2 +	2 +	2 +	
Hafergraupen, $^1/_4$ Stunde in Wasser gekocht, und Wasser.	24	470—265	+	nicht unters.	1 +	2 —	1 —	1 —	1 —	Die Mehrzahl der Tiere dieser wie der 2 folgenden Versuchsreihen gehören zu unseren ersten Versuchen u. wurden deshalb unvollständig untersucht. U. a. wurden die Blutungen an den Knorpelknochengrenzen der Rippen der in dieser Beziehung überhaupt untersuchten Tiere erst mittels der mikroskopischen Untersuchung einiger weniger aufbewahrten Präparate festgestellt.
	28	365—160	+	2 unters., +	—	2 +	1 +	1 ?	nicht unters.	
	29	395—190	+	nicht unters.	2 +	2 +	1 +	1 +	„	
	29	335—165	+	2 unters., +	—	2 +	1 +	1 +	„	
	29	385—160	+	2 unters., —	2 +	2 +	1 +	1 +	„	
	29	335—180	+	1 unters., +	1 +	2 —	1 +	1 +	„	
	31	325—150	+	nicht unters.	2 +	2 +	1 +	1 +	„	
	31	360—170	+	2 unters., davon {1 +, 1 —.	2 +	2 +	1 +	1 +	„	
	33	**340—180**	+	nicht unters.	1 +	nicht unters.	1 +	1 +	„	

Ungekochte Gerstengraupen und Wasser.	29	420—260	+	nicht unters.		nicht unters.	1 −	1 +	nicht unters.	Die Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen.
	29	595—400	+	„	—	„	1 +	1 +	„	
Roggenbrot, mit Hefe gebacken, und Wasser.	21	465—330	nicht unters.	nicht unters.	—	nicht unters.	1 +	1 +	nicht unters.	Die Mehrzahl der Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen.
	31	445—290	+	„	2 +	„	1 +	1 +	1 —	
	31	575—350	+	„	2 +	2 +	1 +	1 +	nicht unters.	
	31	565—355	+	„	nicht unters.	1 +	1 —	1 —	1 —	
	33	500—285	+	„	„	2 +	1 +	1 —	nicht unters.	
	34	442—220	nicht unters.	„	—	nicht unters.	1 +	nicht unters.	„	
	34	485—265	„	„	2 +	„	1 +	„	„	
	46	697—435	„	„	2 +	„	1 —	„	„	
	15	265—210	+	3 +	2 +	3+, 3−	1 +	1 —	„	
	16	487—287	+ (Andeut.)	—	—	20 —	2 —	2 —	„	
	21	445—311	+	9 +	1 +	18+, 3−	2 +	2 +	„	
	23	450—261	+	12 +	2 +	19+, 5−	2 +	1 +, 1 —	„	
	31	443—278	+	10 +	—	15+, 3−	2 —	2 —	„	
Roggenbrot, mit Backpulver gebacken, und Wasser	33	582—330	nicht unters.	nicht unters.	2 +	nicht unters.	1 —	nicht unters.	nicht unters.	Auch diese Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen.
	34	435—225	„	„	—	„	1 +	„	„	
	37	585—320	„	„	—	„	1 +	„	„	

Tabelle II. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen				Anmerkungen
	i. Tagen	in grm		Rippen-epiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Obere Enden der Humeri	
Weifsbrot, mit Hefe gebacken u. Wasser. Jedes der 2 letzten Tiere erhielt außerdem täglich etwa 2 grm $CaCO_3$.	23	460—240	+	nicht unters.	2 +	nicht unters.	1 +	1 —	1 —	Auch diese Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen (mit Ausnahme des 5. Tieres). Über die übrigen Resultate unserer Versuche mit $CaCO_3$ wird a. Schlusse dieser Arbeit berichtet.
	25	480—285	+	„	2 +	„	1 +	1 +	nicht unters.	
	31	575—280	+	„	nicht unters.	2 +	1 —	1 —	„	
	32	550—310	+	„	„	2 +	1 —	1 —	„	
	23	412—292	+	4 +	—	4+, 15—	2 —	2 —	„	
	31	725—500	+	mehrere +	2 +	3 +	1 +	1 +	„	
	41	685—325	+	alle +	—	3 +	1 +	1 —	1 —	
Gleiche Teile **Roggenbrot**, mit Hefe gebacken, u. **Haferkörner**, nebst Wasser.	27	360—210	+	mehrere +	2 +	4 +	1 +	1 —	1 —	
	29	340—250	+	mehrere +	2 +	3 +	1 +	1 +	nicht unters.	
Anhang. **Weifsbrot**, mit Hefe gebacken, Wasser und **Heu** ad libitum.	37	425—225	+	alle +	2 +	15+, 2—	1 +	2 +	nicht unters.	
	38	400—270	+	9 +	2 +	19+, 1—	2 +	2 —	„	
	38	400—290	+	alle +	2 +	20+, 1—	2 +	2 +	„	
	40	425—275	+	14 +	2 +	19+, 2—	1 +, 1—	2 +	„	

Typische skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes von der soeben besprochenen Art wurden bei 70 (72) der hier erwähnten 76 (78) Tiere nachgewiesen. Diese Befunde sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Von den 6 Tieren, deren Untersuchung ein negatives Resultat ergab, waren 3 mit Roggenbrot gefüttert. 2 derselben gehörten jedoch zu unseren ersten Versuchsreihen, und von jedem derselben wurde nur eine Tibia untersucht; das 3. Tier, von welchem allerdings 20 Rippen, 2 Tibiae und 2 Femora mit negativem Resultate untersucht wurden, starb schon nach 16 Tagen. Das 4. der negativen Tiere war mit Hafergraupen gefüttert; von demselben wurden nur 2 Rippen nebst einer Tibia, einem Femur und einem Humerus untersucht. (Lebensdauer 24 Tage.) Das 5. negative Tier starb nach 20 Tagen; es war mit Haferkörnern gefüttert; es wurden 20 Rippen, 2 Femora und 2 Tibiae untersucht. Schließlich ging das 6. negative Tier nach 25 Tagen ein; es war mit gleichen Teilen Haferkörnern und Reiskleie gefüttert worden; die mikroskopische Untersuchung bezog sich auf 20 Rippen, 2 Tibiae und 2 Femora; in einer der Rippen war doch vielleicht eine Andeutung einer skorbutischen Veränderung vorhanden.

Zur Erläuterung der Tabelle II sei noch folgendes erwähnt:

In der Tabelle sind eine Reihe Tiere aufgeführt, deren Knochensystem nur sehr unvollständig untersucht wurde. Diese Tiere gehören zu unseren ersten Versuchsreihen; d. h. als sie untersucht wurden, hatten wir noch nicht ein eingehendes Studium der Krankheit vor Augen. Wir haben uns deshalb später wiederholt bemüht, wenigstens die Anzahl der Brotversuche zu ergänzen. Dies gelang uns jedoch nur in bezug auf die vier letzten derjenigen Tiere, die mit Roggenbrot, welches mit Hefe gebacken war, gefüttert wurden. Sonst gingen die Meerschweinchen in diesen Versuchsreihen schon nach etwa 1 bis $1^1/_2$ Wochen ein, indem die Tiere von Anfang an das Fressen verweigerten. Wie früher erwähnt, sind aber die Knochenveränderungen nach so kurzer Zeit noch nicht vorhanden. (Siehe auch das nächste Kapitel, wo auch — im Anhange — besprochen ist, daß insofern Tiere, welche mit Reis gefüttert werden, teilweise eine Ausnahme bilden.) Wir haben deshalb unter den Weißbrottieren der Tabelle II auch zwei Meerschweinchen aufgeführt, welche eine tägliche Zugabe von kohlensaurem Kalk erhielten, und welche sonst erst später zu besprechen sind. Ferner haben wir aus demselben Grunde am Schlusse der Tabelle noch die Befunde von vier Tieren zusammengestellt, die mittels einer Zulage von Heu zu Weißbrot 37 bis 40 Tage am Leben blieben; wie aus der Tabelle hervorgeht, waren auch bei diesen Tieren skorbutische Veränderungen in ausgesprochener Weise zugegen.

Ferner möchten wir hervorheben, daß es nicht wundern darf, wenn die besprochenen charakteristischen Knochenveränderungen bei alten



Tieren vermißt werden, und zwar deswegen, weil die spezifische Veränderung des Knochenmarkes an den Ossifikationsprozeß gebunden ist. Dies ist vielleicht die Ursache unserer negativen Befunde bei drei nach 27 bis 30 Tagen verendeten Tieren, von welchen zwei mit Weiß- und das dritte mit Roggenbrot gefüttert waren, und deren Anfangsgewicht etwa 1000 bis 1150 grm betrug. (Bei denselben wurden auch Blutungen vermißt; jedoch bestand bei allen eine Lockerung der Backenzähne. Dagegen zeigt die Tabelle II, daß ein anfängliches Gewicht von etwa 6 bis 700 grm dem Auftreten der Veränderungen des Knochenmarkes nicht hinderlich zu sein braucht.) In dieser Verbindung sei noch erwähnt, daß Looser[1] bei einem hochbejahrten skorbutischen Patienten keine spezifischen Veränderungen des Knochenmarkes nachweisen konnte; auch wir selbst haben die Knochen einer 70jährigen skorbutischen Frau mit einem entsprechenden negativen Resultate untersucht. Dagegen deuten die S. 16 erwähnten Mitteilungen Moissejews über die Befunde Krivouchas darauf, daß die spezifische Markveränderung bei jüngeren erwachsenen, an Skorbut erkrankten Menschen vorkommen kann.

Ferner möchten wir hervorheben, daß wir außer den erwähnten Petechien, welche in seltenen Fällen in der Haut des Thorax und Abdomens auftraten, bei einer Reihe näher untersuchter Tiere konstant Blutungen in den Wurzelscheiden der Tasthaare der Schnauze festgestellt haben. Wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, sind jedoch diese Blutungen nicht für die hier besprochene Krankheit charakteristisch.

Ferner ist in bezug auf die S. 8 erwähnten Blutungen in der Schleimhaut des Zahnfleisches usw. hinzuzufügen, daß sich auch wiederholt bei der mikroskopischen Untersuchung Blut im freien Zwischenraum zwischen den Backenzähnen feststellen ließ. Bisweilen war es leicht nachzuweisen, daß auch dies Blut vom Perioste der Alveolen hervorgesickert war. Letzteres war immer mehr oder weniger von Blutergüssen durchsetzt; dies gilt besonders in bezug auf die untere Begrenzung der Alveolen, wo auch häufig Blutungen in der Knochensubstanz vorkamen. Es ist anzunehmen, daß auch diese periostealen Blutungen zum Lockern der Zähne beitragen, und daß deshalb die Atrophie der Alveolenwände nicht die einzige Ursache desselben ist. —

Schließlich sei erstens hervorgehoben, daß zufolge der Tabelle II auch eine einseitige Fütterung mit Mais einen typischen Skorbut beim Meerschweinchen hervorruft. (Dieselbe Krankheit entstand auch bei allen Tieren einer anderen, in dieser Darstellung nicht näher

[1] A. a. O.



zu besprechenden Versuchsreihe mit vier Meerschweinchen, welche neben Mais täglich je 5 grm bei 120° während $^1/_2$ Stunde gekochten Kohl erhielten.) Diese Resultate dürften die bei der Pellagra öfters beobachteten Skorbutsymptome erklären (Knochenbrüchigkeit; vgl. Lombroso, Tuczek, Babes und Sion; skorbutisches Zahnfleisch und Blutungen in der Haut; vgl. Babes und Sion, z. T. auch Lombroso). Denn unter denjenigen Völkern, welche an der Pellagra leiden und welche Mais als ihr Getreide verwenden, ist es a priori nicht unwahrscheinlich, daß manche sich mehr oder weniger einseitig von demselben ernähren. Zufolge dieser Untersuchungen ist es ferner anzunehmen, daß auch die von Lucksch[1] mit Mais einseitig gefütterten, pathologisch-anatomisch aber nicht näher untersuchten Meerschweinchen in der Tat skorbutisch verendeten. Wir möchten noch hinzufügen, daß ein Ausfallen der Haare bei den hier besprochenen im Gegensatze zu Luckschs Versuchstieren nicht nachweisbar war. Auch andere Symptome, welche auf Pellagra deuten könnten, blieben aus. Jedoch verendeten die Tiere schon nach etwa 4 Wochen.

Zweitens möchten wir auf die vier Tiere der Tabelle II aufmerksam machen, welche mit gleichen Teilen Haferkörnern und Reiskleie gefüttert wurden. Wenn auch bei dem einen dieser Tiere sichere skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes und Blutungen vermißt wurden, waren diese Erscheinungen bei den übrigen drei Tieren leicht nachweisbar und bei zwei derselben sehr verbreitet. Ferner war bei allen vier Tieren eine ausgesprochene Lockerung der Backenzähne vorhanden, wie auch ihre Lebensdauer die gewöhnliche war. Wenn es auch sehr wohl möglich ist, daß noch größere Mengen von Kleie ein günstigeres Resultat herbeiführen können, sehen wir also, daß eine an und für sich ansehnliche Tagesration der Kleie keinen merkbaren prophylaktischen Einfluß auf die Krankheit übte. Im Gegensatz hierzu wissen wir von den in der Einleitung dieser Arbeit erwähnten Versuchen von Eijkman und Grijns, welche später von so vielen Forschern wiederholt sind, daß die Polyneuritis gallinarum durch Reiskleie in wirksamster Weise verhütet wird. Aus der Tabelle II geht ferner hervor, daß auch ein Zusatz von Roggenkleie den experimentellen Skorbut des Meerschweinchens nicht zu verhüten vermochte.

(Über Versuche mit Reisgraupen („geschältem Reis") s. S. 34, Anhang. — Über skorbutische Veränderungen bei Hunden und Schweinen siehe letztes Kapitel dieser Arbeit.

[1] Untersuchungen zur Pellagrafrage. *Diese Zeitschrift.* 1908. Bd. LVIII.

Es erübrigt noch zu erwähnen, daß auch andere Forscher Knochenveränderungen, welche den oben beschriebenen entsprechen, experimentell hervorgerufen haben. So hat Eijkman 1906 einen Vortrag[1] publiziert, in welchem er mitteilt, daß er Kaninchen mit sterilisierten, ungemahlenen Reis-, Hafer- und Gerstekörnern gefüttert hat, und zwar mit dem Resultate, daß „bei einem jungen Tiere spontane Frakturen an den Vorderläufen wahrgenommen wurden. Bei mikroskopischer Untersuchung wurden Veränderungen in den Knochen gefunden, welche lebhaft an diejenigen der Barlowschen Krankheit erinnern, wie dieselben von Schmorl und Nauwerck beschrieben sind". Ferner hat Esser skorbutische Knochenveränderungen bei Ziegen durch Fütterungen mit sterilisierter Milch hervorgerufen; diese Untersuchungen sind von Dr. Frölich in seiner in dieser Zeitschrift sofort zu publizierenden Arbeit über Meerschweinchenskorbut nach erhitzter Milch erwähnt. Auch haben Lipschütz und Heubner mittels einer phosphorarmen Nahrung skorbutische Knochenveränderungen bei einem Hunde hervorgerufen; auf diesen Versuch werden wir im letzten Kapitel dieser Arbeit zurückkommen. Schließlich hat Kohlbrugge[2] unsere Fütterungsversuche an Meerschweinchen wiederholt, und zwar „mit gleichem Erfolge. Auffallend waren besonders die Erscheinungen an den Epiphysen und Zähnen und die Duodenalgeschwüre". Über mikroskopische Untersuchungen des Knochensystems spricht er sich jedoch nicht aus.

3. Über die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen den beschriebenen Veränderungen und einer gewöhnlichen Inanition.

Wie S. 3 erwähnt, starben die in dem vorigen Kapitel besprochenen Versuchstiere mit einem durchschnittlichen Gewichtsverluste von 30 bis 40 Prozent; in seltenen Fällen war die Gewichtsabnahme noch größer. Da die Tiere, wie ebenfalls erwähnt, während ihrer letzten Lebenstage wenig fraßen, liegt deshalb die Möglichkeit nahe, daß nicht allein, wie dies ja wahrscheinlich, ihr Tod, sondern auch die skorbutischen Veränderungen einer einfachen Inanition zuzuschreiben sind.

Als Kontrolle erhielten deshalb in einer Versuchsreihe zwei Meerschweinchen nur Wasser, während drei andere Tiere mit Wasser und je

[1] *Geneeskundige Bladen uit Kliniek en Laboratorium.* 12. Reihe. Nr. VIII. Een en ander over Voeding. Haarlem 1906. De Erven F. Bohn.

[2] A. a. O.



40 bis 60 grm frischem, rohem Weißkohl pro Tag gefüttert wurden (erhalten sie Weißkohl ad libitum, fressen sie 100 bis 200 grm pro Tag).

Die Wassertiere starben nach wenigen, die Kohltiere nach 10 bis 12 Tagen. Bei allen Tieren ließen sich Blutungen in den Wurzelscheiden der Tasthaare der Schnauze nachweisen. Dies war, wie bereits erwähnt (S. 28), auch sehr oft bei den im vorigen Kapitel besprochenen skorbutischen Meerschweinchen der Fall. Dagegen fehlte bei den Hunger- und Kohltieren jede Lockerung der Zähne, wie auch Blutungen an anderen Stellen des Körpers nirgends nachzuweisen waren. Schließlich fehlte auch jedes Zeichen einer skorbutischen Erkrankung des Knochensystems. Wenn auch, wie zu erwarten, eine gewisse Atrophie des festen Knochensystems eingetreten war, verhielt sich nämlich das Knochenmark, wie dies bei hungernden Tieren von Neumann beschrieben ist, d. h. seine Struktur war derjenigen ähnlich, die auch bei einer gewöhnlichen Inanition des Menschen vorkommt, und welche als „gelatinöses Mark“ bezeichnet wird. Die Anzahl der lymphoiden Zellen hatte nämlich gleichmäßig sowohl in der Epiphyse wie in der ganzen Diaphyse der Röhrenknochen abgenommen; dieselbe gleichmäßige Abnahme betraf die Rippen, und zwischen den übrig gebliebenen Haufen der lymphoiden Zellen trat ein zellenarmes Schleimgewebe auf. Blutungen waren in diesem Marke nicht nachweisbar. Der Kürze halber nennen wir diese Art Knochenmark „Hungermark“. Schon durch seine gleichmäßige Verbreitung über den ganzen Knochen unterscheidet es sich scharf von der skorbutischen Erkrankung des Markes, welche an die Ossifikationszonen gebunden ist.

Schon weil ein „Hungermark“ fast bei allen im vorigen Kapitel besprochenen Tieren ganz vermißt wurde, liegt der Schluß nahe, daß die skorbutischen Veränderungen nichts mit einer gewöhnlichen Inanition zu tun haben. (Siehe auch das Vorkommen von „Hungermark“ bei unsern Zitronentieren und die daraus sich ergebenden Folgerungen.)

Dieselben Befunde bezüglich eines Hungermarkes beziehen sich indessen auch auf eine große Zahl derjenigen am Anfange des ersten Kapitels dieser Darstellung besprochenen Tiere, welche z. B. während einer Fütterung mit Brot innerhalb 1 bis 2 statt nach etwa 3 Wochen verendeten. Es liegt deshalb der Einwand nahe, daß die Befunde sich vielleicht auch in den soeben erwähnten Hungerversuchen mit Weißkohl usw. anders gestaltet hätten, wenn der Hungerzustand etwas länger gedauert hätte.

Statt mit je 40 bis 60 grm fütterten wir deshalb in einer anderen



Versuchsreihe elf Meerschweinchen ausschließlich mit so viel frischem rohem Weißkohl, wie sie täglich fressen wollten, d. h., wie erwähnt, mit je 100 bis 200 grm pro Tag. Außerdem erhielten sie Wasser. Drei dieser Tiere waren noch nach $5^1/_2$ Monaten am Leben und wurden dann auf gewöhnliches Futter gesetzt; sie wurden nicht näher untersucht. Die übrigen acht Meerschweinchen starben nach etwa 2 bis 5 Monaten. Auch sie zeigten eine Gewichtsabnahme von etwa 30 bis 40 Prozent. Mit Ausnahme der soeben erwähnten Blutungen in den Wurzelscheiden der Tasthaare, welche auch bei diesen Tieren zum Teil auftraten, wurden aber auch in dieser Versuchsreihe Blutungen ganz vermißt. (Dagegen kamen bei mehreren von den Meerschweinchen mäßige subkutane Ödeme, z. T. auch ein wenig Ascites vor.) Auch war bei keinem der Tiere eine Lockerung der Zähne vorhanden. Ferner waren auch in den mikroskopisch untersuchten Knochen dieser Tiere mehr oder weniger stark ausgesprochene Bilder eines „Hungermarkes", nirgends aber skorbutische Veränderungen nachweisbar.

Von jedem dieser Meerschweinchen wurden jedoch nur 2 bis 3 Rippen und eine Tibia nebst einem Femur untersucht. Wir haben deshalb später einen zweiten und dritten Versuch derselben Art angestellt. Diese Versuche verliefen in der Tat etwas anders, indem drei von den acht Tieren der zweiten Versuchsreihe schon innerhalb 15 und die übrigen fünf nach bzw. 18, 20, 21, 21 und 25 Tagen verendeten. Und was die dritte Versuchsreihe betrifft, gingen die vier Tiere derselben nach bzw. 32, 33, 34 und 35 Tagen ein. Wenn man aber von dieser kurzen Lebensdauer absieht, entsprach das Resultat sowohl makro- wie mikroskopisch in jeder Beziehung demjenigen der ersten Versuchsreihe, d. h. von den Wurzelscheiden einiger Tasthaare abgesehen kamen bei keinem einzigen Tiere Blutungen vor, wie auch Lockerungen der Zähne gänzlich vermißt wurden. Anch waren nirgends Zeichen einer skorbutischen Erkrankung des Knochenmarkes zugegen, obwohl von jedem Tiere der zweiten Versuchsreihe 11 bis 20 Rippen, zwei Tibiae und zwei Femora, und von jedem der dritten Reihe 18 bis 24 Rippen, zwei Tibiae, zwei Femora und zwei Humeri untersucht wurden. Dagegen trat auch bei diesen Tieren — wiederum im Gegensatze zu den skorbutischen Meerschweinchen des vorigen Kapitels — ein verbreitetes „Hungermark" auf.

Auch die Tiere dieser zwei neuen Versuchsreihen verendeten mit einem Gewichtsverluste von etwa 30 bis 40 Prozent. Wir haben ferner je vier Tiere ausschließlich mit so viel frischen ungekochten Löwenzahnblättern bzw. Karotten gefüttert, wie sie nur fressen wollten. Das Anfangsgewicht dieser wie der soeben besprochenen Weißkohltiere



war zwischen 300 und 400 grm, d. h. wie dasjenige der großen Mehrzahl der für die Versuche mit Getreidekorn, Brot usw. verwendeten Meerschweinchen. Von den Löwenzahntieren starben drei nach bzw. 55. 57 und 61 Tagen mit einem Gewichtsverluste von bzw. 33, 24 und 9 Prozent. (Das letztere Tier litt an einer Enteritis.) Das vierte dieser Meerschweinchen wurde am 61. Tage getötet und hatte etwas an Gewicht, zugenommen (von 325 auf 356 grm. Es wurde getötet, als kein Löwenzahn mehr vorhanden war). Von den Karottentieren verendete das eine nach 88 Tagen mit einer Gewichtsabnahme von 29 Prozent; die übrigen drei wurden am 90. Tage getötet und hatten während des Versuches bzw. 12, 16 und 30 Prozent an Gewicht abgenommen. Bei allen Tieren wurde jede Blutung der Extremitäten und des Truncus vermißt, auch war keine Lockerung der Zähne vorhanden. Und obwohl von jedem Meerschweinchen zwei Tibiae, zwei Femora, zwei Humeri und 19 bis 20 bzw (von den Karottentieren) 15 bis 22 Rippen mikroskopisch untersucht wurden, war nirgends eine skorbutische Veränderung des Knochensystems zu erkennen. Dagegen war bei denjenigen zwei Löwenzahn-, wie auch bei den zwei Karottentieren, welche am meisten an Gewicht abgenommen hatten, ein verbreitetes „Hungermark“ zugegen.

Wir sehen also erstens, daß die große Mehrzahl der ausschließlich mit frischem Weißkohl, z. T. auch die mit Löwenzahn und Karotten gefütterten Tiere anscheinend einem Hungertode erlagen, ohne daß hierdurch skorbutische Veränderungen hervorgerufen wurden. Diese Veränderungen traten auch dann nicht ein, wenn die Tiere ebenso lange oder viel länger am Leben blieben als diejenigen Meerschweinchen, welche nach einseitiger Fütterung mit Zerealien an Skorbut verendeten.

Zweitens zeigen diese Versuche, daß der Skorbut des Meerschweinchens auch insofern mit demjenigen des Menschen übereinstimmt, als er nur nach einigen, nicht aber nach anderen Nahrungsmitteln entsteht. (Andere Übereinstimmungen werden sofort — in dem folgenden Kapitel — näher besprochen werden.)

Um der Frage von einem möglichen Zusammenhange zwischen der Meerschweinchenkrankheit und einer gewöhnlichen Inanition näher zu treten, haben wir ferner folgenden Versuch angestellt. Von sechs mit Hafer und Wasser gefütterten Meerschweinchen wurden zwei nach 10 und vier nach 15 Tagen getötet. Das Ergebnis der Sektion und der mikroskopischen Untersuchung erhellt aus der folgenden Tabelle III.



Tabelle III.

Meerschweinchen. Hafer und Wasser.

Lebensdauer	Gewicht beim Anfang u. Schluß der Fütterung	Lockere Backenzähne	Blutungen um Anzahl Rippen	Blutungen um die Kniegelenke	Skorbut. Veränderung des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen		
					Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
10 Tage (getöt.)	415—360	—	—	—	13 —	1 + (Andeut.), 1 —	2 —
10 „ „	375—355	+	—	—	13 —	1 + (Andeut.), 1 —	2 —
15 „ „	370—300	+	sämtliche Rippen +	+	8+, 4—	2 +	2 +
15 „ „	330—325	+	1 +	—	2+, 9—	2 +	1 +, 1?
15 „ „	340—335	—	—	—	12 —	2 +	2 +
15 „ „	345—350	—	—	—	4+, 8—	2 +	1 +

+ bedeutet ein positives Resultat der Untersuchung (Blutungen, skorbutische Veränderungen der Knochen usw.); — bedeutet ein negatives Resultat.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Tiere schon nach 10 Tagen schwache Andeutungen der Krankheit darboten, und daß letztere nach 15 Tagen mikroskopisch, z. T. auch makroskopisch ausgesprochen war. Und dies obwohl zwei der nach 15 Tagen getöteten Tiere nur 5 grm an Gewicht abgenommen, während ein drittes umgekehrt 5 grm zugenommen hatte. Noch größer waren die Veränderungen beim vierten der nach 15 Tagen getöteten Tiere, dessen Gewicht jedoch um 70 grm, d. h. um etwa 19 Prozent abgenommen hatte. (Ödeme waren bei keinem Tiere nachweisbar.)

Schließlich möchten wir noch hervorheben, daß diese negativen Befunde in bezug auf einen Zusammenhang zwischen dem Meerschweinchenskorbut und einer gewöhnlichen Inanition genau mit denjenigen Versuchen übereinstimmen, welche Eijkman[1] in seiner ersten bahnbrechenden Publikation über die Polyneuritis Gallinarum anstellte. Trotz des großen Gewichtsverlustes, mit welchem auch diese Krankheit verläuft, ist ein Zusammenhang mit einer gewöhnlichen Inanition ausgeschlossen. (Zu entsprechenden Resultaten kam auch der eine von uns, als er die Versuche Eijkmans wiederholte).

Anhang. Daß die Krankheit auch sonst bisweilen sehr früh nach Anfang der Fütterung ausgesprochen sein kann, erhellt aus einigen Versuchen mit Reisgraupen („geschältem" Reis). Sechs Meerschweinchen

[1] Virchows *Archiv*. 1897. Bd. CXLVIII.



von bzw. 795, 805, 835, 840, 265 und 265 grm, welche ausschließlich mit rohen Reisgraupen und Wasser gefüttert wurden, starben nach bzw. 8, 8, 8, 8, 12 und 22 Tagen. Bei keinem ließen sich Blutungen nachweisen. Das nach 22 Tagen verendete Tier (265 grm) zeigte eine bedeutende Lockerung der Backenzähne und typische skorbutische Veränderungen der einen Tibia. Das letztere bezieht sich auch auf das eine der nach 8 Tagen verendeten Tiere, während bei einem zweiten dieser Meerschweinchen außerdem noch ausgesprochene skorbutische Veränderungen in zwei Rippen vorhanden waren. (Andere Knochen wie die erwähnten wurden bei diesen drei Tieren nicht mikroskopisch untersucht.) In den (wenigen) untersuchten Knochen von den drei übrigen Meerschweinchen ließ sich nur „Hungermark" nachweisen.

4. Über ein Entstehen von Skorbut beim Menschen nach derselben einseitigen Nahrung, welche die Krankheit des Meerschweinchens hervorruft.

Bevor wir — im nächsten Abschnitte — zur Wirkung der sogenannten antiskorbutischen Nahrungsmittel auf den Skorbut des Meerschweinchens übergehen, ist es am Platze zu untersuchen, ob vielleicht dieselbe einseitige Nahrung, welche die Krankheit unserer Versuchstiere verursachte, gelegentlich auch beim Menschen Skorbut hervorgerufen hat.

In der Tat liegt eine recht beträchtliche Reihe Erfahrungen dieser Art vor. Um mit dem infantilen Skorbut anzufangen, ist es wiederholt beobachtet worden, daß derselbe nach einer während Monaten fortgesetzten einseitigen Ernährung mit kohlehydratreichen Speisen entstanden ist. Dies war z. B. Barlow[1] auffallend. Er sah die Krankheit wiederholt nach einer lange dauernden einseitigen Ernährung mit sogenannten „Kindermehlen" entstehen. Genau dasselbe beobachtete der von Barlow zitierte englische Arzt Cheadle, der die Frage aufstellte, weshalb denn nicht auch ältere Kinder in England öfters skorbutisch werden, indem ihre Nahrung in weitem Umfange aus Brot besteht. Diese Frage beantwortet Cheadle so, daß die älteren Kinder unter anderm auch Kartoffeln essen.

Was diejenigen Fälle von Skorbut bei Kindern betrifft, welche zum infantilen p. s. d. nicht gerechnet werden können, beobachtete Adolph Meyer[2] einen skorbutischen Knaben von 10 Jahren, der von Weißbrot

[1] A. a. O.

[2] Barlows Sygdom (B.'s Krankheit). Kopenhagen 1901.



und Kakao gelebt hatte. Er aß nie Gemüse, Eier, Milch, Butter oder Fett und hatte „sicher nur selten" Fleisch gegessen. Meyer zitiert auch einen Fall von Evans, — einen 5 jährigen skorbutischen Knaben, der hauptsächlich von Butterbrot und „einer geringen Menge Milch" gelebt, aber nie Gemüse, Fleisch oder Suppen gegessen hatte.

Was Skorbut bei älteren Personen betrifft, erwähnt ein deutsches Handbuch von 1843[1] zwei Frauen, die an Skorbut erkrankten, nachdem sie sich wegen Armut während längerer Zeit nur von Tee und Brot ohne Milch und Zucker ernährt hatten.

Überhaupt hat eine während Monaten fortgesetzte einseitige Brotnahrung wiederholt Skorbut bei Menschen hervorgerufen. Als Einleitung zitieren wir folgenden, von Dr. August Koren[2] in Christiania beobachteten Fall.[2] Ein fanatischer Vegetarianer von etwa 40 Jahren wollte vor einigen Jahren der Welt zeigen, daß man sich trotz allem allein von Brot und Wasser ernähren könne. Mit Ausnahme zweier Exzesse, nämlich, daß er sich einmal ein Pfund Zucker und zweimal eine Flasche Bier kaufte, lebte er von der besagten Nahrung während $7\frac{1}{2}$ Monaten. Dann aber traten nach vorhergehender Mattigkeit verbreitete Blutergüsse in der Haut der unteren Extremitäten und in den tieferen Weichteilen derselben auf. Was aber das Zahnfleisch betrifft, war dies mit Ausnahme eines schmalen hyperämischen Saumes, der einen der Backenzähne umgab, gesund. Auch trat eine Lockerung der Zähne nicht ein. Wir erwähnen deshalb auch folgenden Fall, der dem einen von uns von einem russischen politischen Flüchtlinge mitgeteilt worden ist. Derselbe saß in einem russischen Gefängnisse mit ca. 1400 anderen Gefangenen zusammen. Die Nahrung bestand aus Brot, Tee und Kohlsuppe. Die letztere war aber so unsauber zubereitet, daß er selbst und etwa 20 der besser situierten Gefangenen die Suppe nicht zu essen vermochten. Alle diese 20 erkrankten nach und nach an Skorbut, er selbst nach etwa 6 Monaten, und zwar mit umfangreichen Blutungen der Haut und einem schweren gangränösen Leiden des Zahnfleisches. Mit Ausnahme dieser 20 Patienten erkrankten dagegen die übrigen Gefangenen nicht an Skorbut.

Vor allem wurde aber ein Auftreten von Skorbut nach einer langwierigen Ernährung mit Brot und ähnlichem während der Belagerung von Paris beobachtet. So hatten die neun Patienten Bucquoys[3] vor dem Ausbruche ihrer Krankheit folgendermaßen gelebt: Der eine hatte

[1] *Enzyklop. Wörterbuch d. med. Wissenschaften* von Busch, Dieffenbach u. a. Berlin 1843. Bd. XXXI. S. 382.

[2] *Norsk Magazin for Laegevidenskaben.* März 1910.

[3] *Union médic.* September und Oktober 1871.



während Monaten nur Brot gegessen. Ein zweiter hatte während einer ähnlichen Zeit nur Brot und Reis erhalten. Ein dritter hatte sich mit der Ausnahme, daß er sehr selten etwas Fleisch genossen hatte, während Monaten fast nur von Brot und Reis ernährt. Von einem vierten wird berichtet, daß er monatsweise fast nur Brot und Reis, sehr wenig Wein, sehr selten Fleisch und nie Gemüse erhalten hatte. Ein fünfter aß während derselben Zeit 2 bis 3 mal Bohnen (haricots) oder Kartoffeln, sonst aber nur Reis. Ein sechster hatte ausschließlich Reis[1] erhalten (was die übrigen drei Patienten B.s betrifft, steht nur hervorgehoben, daß sie weder frische Gemüse, Früchte noch Kartoffeln erhalten hatten).

Aber auch andere Ärzte machten während der Belagerung von Paris dieselbe Beobachtung. Dies gilt erstens von Hayem.[2] Von seinen Patienten hatte der eine seit Monaten ausschließlich von Brot, Reis und „ein wenig" Wein gelebt. Ein zweiter seiner Kranken hatte sich während derselben Zeit nur von Reis ernährt; doch kam hierzu alle 2 bis 3 Tage eine „ungenügende" Menge Pferdefleisch. (Auch bezüglich dieses Patienten ist nichts von Beriberisymptomen mitgeteilt.)

Auch Charpentier[3] erwähnt einen Patienten, der sich vor Ausbruch seiner Krankheit von Brot und Wein ernährt hatte, während unter den Kranken Delpechs[4] sich einer befindet, dessen Nahrung während Monaten fast nur aus Brot bestand; „sehr selten Fleisch; sehr ausnahmsweise ein wenig Wein". Ein zweiter seiner Kranken hatte während derselben Zeit nur Brot und Reis erhalten, und ein dritter außer Brot und Reis nur „mit langen Zwischenräumen Fleisch in geringer Menge".

Wir fügen noch hinzu, daß auch einer der so genau untersuchten Fälle von E. Fränkel[5], nämlich der oben besprochene 7 jährige skorbutische Knabe, nach einer während Monaten fortgesetzten Ernährung mit Reis erkrankte. (Auch was diesen Fall betrifft, ist nichts über eine Komplikation mit Beriberisymptomen angeführt.)[1]

Aber auch sonst liegen vielerlei Fälle ähnlicher Art vor. So erwähnte Leroy de Méricourt während der langen Skorbutdiskussion in der Pariser

[1] Zufolge der bahnbrechenden Beobachtungen, die während der späteren Zeit in Holländisch- und Britisch-Indien gemacht sind, sollte man erwartet haben, daß diese Nahrung auch Beriberisymptome hervorgerufen hätte. Hierüber ist jedoch nichts angeführt. Dagegen beobachtete man während der Belagerung andere Skorbutfälle, die mit Beriberi-ähnlichen Symptomen kompliziert waren; bezüglich dieser ist aber umgekehrt nichts in betreff der Nahrung angeführt.

[2] *Gazette hebdom. de méd. et de chir.* 1871.

[3] *Étude sur le scorbut en général, l'épid. de 1871 en particulier.* Paris 1871.

[4] *Ann. de l'hygiène.* 1871. Bd. XXXV.

[5] *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.* 1906. Bd. X.



medizinischen Gesellschaft 1874 bis 1875 einen skorbutischen Mann, der sich während langer Zeit nur von Mehlspeisen und Pfannkuchen ernährt hatte. Ferner führen wir die auch von Hirsch zitierten Beobachtungen an, die Curran[1] während der Skorbutepidemie in Irland in der zweiten Hälfte der 40. Jahre gemacht hat. Während dieser Epidemie, die bekanntlich nach mißratener Kartoffelernte ausbrach, hatten $^4/_5$ der Patienten Currans sich vor Ausbruch der Krankheit nur von Brot und Kaffee oder Tee ernährt. (Was das letzte Fünftel betrifft, konnte es nicht in einem Falle festgestellt werden, daß Kartoffeln oder Gemüse gegessen worden waren.)

Genau dasselbe wiederholte sich vor einigen Jahren im nördlichsten Teile Norwegens (Finmarken). Nach einer mißratenen Kartoffelernte im Jahre 1903 brach Anfangs 1904 eine kleine Skorbutepidemie aus. Von dieser hat der Bezirksarzt Dr. Wessel uns freundlichst folgende Mitteilungen gemacht. Er hat sich über die Nahrung von fünf der Kranken erkundigt und konnte feststellen, daß sie alle während Monaten nur von Brot, mit oder ohne Graupen und Mehl, das mit Wasser gekocht war, gelebt hatten. Hierzu kam jedoch für einige der Kranken hin und wieder etwas Fleisch oder Fisch.

Schließlich zitieren wir noch folgende Mitteilung des offiziellen russischen Sanitätsberichtes von 1903: In diesem Jahre brach eine schwere Skorbutepidemie im Gouvernement Novgorod aus. 18344 Fälle wurden in diesem Gouvernement angezeigt. Von diesen fielen 16890 auf einen bestimmten Bezirk. „In diesem Bezirke fingen die Bauern wegen mißratener Ernte im Jahre 1902 schon vor Neujahr 1903 an Getreide zu kaufen; um dies zu ermöglichen, mußten viele ihre Kühe und Pferde verkaufen. Das hierdurch erzielte Geld genügte aber nur um Getreide zu kaufen, während Kartoffeln, Kohl, Zwiebeln und ähnliches nicht zu haben war; weder hatten die Bauern Geld, noch war etwas von diesen Speisen da. Deshalb aßen alle ausschließlich Getreide und selbst von diesem nicht so viel, daß sie satt wurden. Dazu tranken sie nur Wasser; nur selten konnte jemand Tee oder Kwas trinken."

Gegen die oben zitierten Beobachtungen kann man indessen den Einwand erheben, daß doch die Nahrung, die den Skorbutepidemien vorausgeht, meistens nicht so einseitig zu sein pflegt. Aber auch, wo sie mehr allseitig gewesen ist, läßt es sich öfters nachweisen, daß sie in wesentlicher Beziehung derjenigen ähnlich war, welche die besprochene

[1] Observ. on Scurvy etc. *The Dublin Quarterly Journ. of Medic. Science.* August 1847. S. 107ff.



Krankheit beim Meerschweinchen hervorruft. So bestand die Kost der Gefangenen der Strafanstalt Akershus in Christiania Anfang 1846 aus Brot, Brei von Gerstenmehl oder Gerstengraupen, Bier, Biersuppe, Fleischsuppe, Milch und Kartoffeln. Hierzu kam pro Woche 64 grm Speck, 192 grm Fleisch und einmal wöchentlich Butter. Wegen der mißratenen Kartoffelernte im Jahre 1845 wurden indessen die Kartoffeln eingezogen, und von jetzt an erhielten die Gefangenen ferner nur als Ausnahme Milch. Einige Monate später brach eine schwere Skorbutepidemie aus, die erst im Jahre 1847 nach Herbeischaffung von Kartoffeln ihr Ende nahm. Etwas ähnliches passierte in den 50er Jahren im Gefängnisse Wartenburg in Deutschland.[1] Hier brach eine Skorbutepidemie in Anschluß an eine Kost aus, die aus Mehlsuppen, Brei, Brot und Erbsen bestand. Nur 3 mal jährlich erhielten die Gefangenen Fleisch, und wegen mißratener Ernte hatte man keine Kartoffeln oder Gemüse auftreiben können. Als Gemüse herbeigeschafft waren — Kartoffeln waren nicht zu erhalten —, und man zu gleicher Zeit den Gefangenen Fruchtsuppen und mehrere Male die Woche Fleisch verabreichte, hörte die Epidemie auf.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die von Lasègue und Legroux[2] während der besprochenen Pariser Epidemie beobachteten Fälle bei Leuten eintraten, deren Kost aus Reis, Brot, trockenen Bohnen (Haricots) und Erbsen bestanden hatte; hierzu kam z. T. Wein nebst Kaffee und Zucker. Bisweilen traten Makkaroni oder Gerstengraupen, mit etwas Fett gekocht, an Stelle der Bohnen und Erbsen.

Aus dieser Darstellung erhellt, daß man auch vom ätiologischen Standpunkte keinen Einwand gegen die Identität der Meerschweinchenkrankheit mit dem menschlichen Skorbut erheben kann. Wenn eine einseitige Ernährung mit Mehlspeisen, Brot und Graupen menschlichen Skorbut hervorrufen kann, und wenn dieselben Nahrungsmittel beim Meerschweinchen eine Krankheit verursachen, die pathologisch-anatomisch in allen wesentlichen Punkten mit dem menschlichen Skorbut übereinstimmt, müssen schon aus diesem Grunde die zwei Krankheiten als identisch angesehen werden.

Bevor wir diesen Abschnitt schließen, ist es noch am Platze darauf aufmerksam zu machen, daß, wenn die in vielen Ländern übliche „Wasser- und Brot-Strafe“ heutzutage keinen Skorbut hervorruft, dies daher kommt, daß sie unseres Wissens nur bis 28 Tage (Finland)

[1] Wald, *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin.* 1857. Bd. XI. S. 45 ff.

[2] *Arch. génér. de méd.* 1871. II.



dauert, während diese Nahrung beim Menschen erst nach Monaten Skorbut hervorruft. So entstand die Krankheit in dem oben, nach Dr. August Koren, zitierten Falle erst nach $7\frac{1}{2}$ Monaten, und bei dem erwähnten russischen Flüchtlinge nach einem halben Jahre. In einem Falle, der von Rumpf in Hamburg beschrieben ist, den wir aber nur aus einer Arbeit Schuberts[1] kennen, dauerte es sogar fast ein ganzes Jahr (der Fall bezieht sich auf einen Gärtner, der sich nur von Kaffee und Schwarzbrot ernährt hatte).

2. Abschnitt.

Über die Wirkung der sog. antiskorbutischen Nahrungsmittel.

1. Einleitung. Über die hauptsächlichen Theorien der Ursachen des menschlichen Skorbuts; besonders über sein Entstehen durch einen Mangel an frischen Nahrungsmitteln.

Um die Identität der besprochenen Krankheit des Meerschweinchens mit dem menschlichen Skorbut näher zu untersuchen, haben wir ferner nach und nach eine größere Reihe Tierversuche mit sogen. antiskorbutischen Nahrungsmitteln angestellt. Zur Beurteilung der Resultate dieser Versuche ist es indessen am Platze, als Einleitung diejenigen Anschauungen kurz zu besprechen, die sich bisher in bezug auf die Ätiologie des menschlichen Skorbuts hauptsächlich geltend gemacht haben.

Im großen und ganzen kann man insofern drei Theorien unterscheiden[2]: Die erste faßt den Skorbut als eine Infektionskrankheit auf. Nach Lind hat sich u. a. Boerhave dieser Ansicht angeschlossen. Auch wurde dieselbe während der viel zitierten Skorbutdiskussion in der medizinischen Gesellschaft zu Paris in 1874 bis 1875 von Villemin scharf verteidigt, wie auch anscheinend mehrere russische Ärzte dieser Anschauung zugeneigt sind.

Wir haben weder in den Vorträgen Villemins noch anderswo überzeugende Belege für eine solche Anschauung angetroffen. Zwar war die von Kühn[3] beschriebene Epidemie, die vor Jahren in der Strafanstalt Möhringen auftrat, übertragbarer Natur. Erstens hebt aber schon Lind wie so viele späteren Autoren scharf hervor, daß eine Übertragbarkeit des gewöhnlichen menschlichen Skorbuts nicht existiert. Zweitens

[1] *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* 1906. Bd. LXXXVI. S. 79 ff.

[2] Auf die Garrodsche Theorie gehen wir hier nicht ein.

[3] *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* 1880. Bd. XXV. S. 115.



unterscheidet sich die Epidemie Kühns auch insofern vom gewöhnlichen Skorbut, als die Krankheit als ein Katarrhalfieber verlief, welches nur bei 10 von 253 der Kranken von Blutungen begleitet war. Deshalb kann diese Krankheit nicht als Skorbut, sondern muß als irgend ein anderes Leiden angesehen werden. — Ferner gibt Tschudakoff[1] an, daß er und ein anderer russischer Arzt während einer Hungersnot in Rußland in 12 Fällen ein Leiden des Zahnfleisches bei Personen beobachtete, deren Nahrung „befriedigend" war. Es nimmt deshalb an, daß sie von der umgebenden Bevölkerung angesteckt waren. Er gibt aber nicht an, aus welchen Nahrungsmitteln die „befriedigende" Nahrung bestand.

Die zweite Theorie behauptet, daß der menschliche Skorbut durch verdorbene Nahrungsmittel verursacht werde. U. a. teilt Lind mit, daß man die Krankheit schon im 16. Jahrhundert durch den Genuß von verdorbenem Fleische, Speck oder Brot oder von schlechtem Trinkwasser zu erklären suchte.

Auch für die Richtigkeit dieser Anschauung haben wir bisher in der Literatur keine überzeugenden Belege finden können. Diese Theorie bezieht sich nämlich fast nur auf den Ausbruch von Skorbut während Belagerungen und Kriegszeiten, während Hungersnot und auf langen Seereisen u. ä. Unter dergleichen Verhältnissen leidet aber die Nahrung nicht nur an dem Fehler, daß man z. B. mit verdorbenem Brot oder Salzfleisch vorlieb nehmen muß, sondern sie wird auch gar zu leicht einseitiger Natur. Insofern sind z. B. die Beobachtungen über den Einfluß einer verdorbenen Nahrung, welche Immermann[2] anführt, wie auch einige der von W. Koch[3] angeführten Beispiele von Interesse.

Der erste referiert folgende drei Beobachtungen. An Bord der Fregatte „Colombo" trat vor Jahren Skorbut auf. Der Schiffszwieback und das Salzfleich waren verdorben. Indessen teilt Hirsch in seinem Handbuche mit, daß zu gleicher Zeit keine frischen Vegetabilien vorhanden waren. Die zweite Beobachtung betrifft eine von Logan erwähnte Epidemie unter Goldgräbern in Kalifornien. Die Patienten waren genötigt gewesen, verdorbenes Fleisch zu essen; aber auch in diesem Falle teilt Hirsch mit, daß ein völliger Mangel an frischer Pflanzennahrung herrschte. Und wenn vom dritten Falle, einem 28jährigen Manne, nur angeführt ist, daß er an Skorbut erkrankte, nachdem er sich daran gewöhnt hatte, verdorbenes rohes Fleisch zu essen, beweist auch dieses nichts, solange nichts über die Zusammensetzung der übrigen Nahrung berichtet wird. — Auch Kochs Beispiele sind wenig überzeugend. Er teilt z. B. mit, daß die tscherkessische Reiterei während des

[1] Über das Auftreten des Skorbuts im Zusammenhange mit Hungersnot. *Inaug.-Dissert.* Berlin 1903. S. 27 ff.

[2] Ziemssens *Handbuch.* 1876. Bd. XIII. S. 560. Immermann spricht sich übrigens über die Beweiskraft dieser Beobachtungen reserviert aus.

[3] Die Bluterkrankheit. Billroth-Lückes *Chirurgie.* 1889. 12. Lieferung.



Krimkrieges an Skorbut zu leiden hatte, und daß dies mit dem Genusse von verdorbenem Fett und Hammelfleisch, wie auch von verdorbenen Erbsen und Bohnen zusammenfiel. Sonst bestand aber ihre Nahrung nur aus Reis, d. h. es fehlte auch in diesem Falle ganz an frischen Vegetabilien. Ferner referiert er eine von Beurmann beschriebene Epidemie in einem französischen Gefängnisse. Die Gefangenen hatten verdorbenes Fleisch erhalten. Liest man aber in Beurmanns Originalarbeit[1] nach, ergibt es sich, daß sie zu gleicher Zeit während einiger Monate keine Kartoffeln erhalten hatten. Und wenn schließlich Koch auch die Expedition Becklers anführt, die (im Inneren Australiens) verdorbenes Wasser trinken mußte, hat wieder Hirsch darauf aufmerksam gemacht, daß auch diese Expedition frische Vegetabilien entbehren mußte, und daß sie den Zitronensaft, den sie ursprünglich mitführte, hatte zurücklassen müssen. — Eine Reihe anderer Beispiele Kochs beziehen sich auf Belagerungen, Kriege u. ä., die oben besprochen sind.

Auch sind die Tierversuche von Jackson und Harley[2] wenig überzeugend. Sie fütterten 19 Affen mit je 50 ^{grm} Büchsenfleisch nebst etwas Reis und Mais. 6 der Tiere erhielten das Fleisch sofort nach Öffnung der Büchsen, die übrigen 13 dagegen erst, nachdem das Fleisch einige Tage an der Luft gestanden und einen sauren Geruch angenommen hatte. Außer der besagten Nahrung erhielten 5 der letzteren Tiere jeden Tag eine Banane oder einen Apfel. Das Resultat war dieses, daß sämtliche Affen — auch die Kontrolltiere — mit einer Ausnahme (verdorbenes Fleisch ohne Bananen usw.) an einem anhaltenden Durchfalle erkrankten. Aber im Gegensatze zu den Kontrolltieren waren die Entleerungen bei den meisten derjenigen Affen, die verdorbenes Fleisch mit oder ohne Bananen usw. erhielten, mit Schleim und Blut vermischt. Zu gleicher Zeit war das Zahnfleisch bei den meisten dieser Tiere geschwollen und leicht blutend, und ein Paar von ihnen zeigten auch kleine Geschwüre des Zahnfleisches. — Wir erwähnen noch, daß 2 von den 5 Bananentieren bzw. 123 und 180 Tage am Leben blieben, während die längste Lebensdauer der Tiere mit verdorbenem Fleisch ohne Bananen nur 80 und der Kontrolltiere nur 73 Tage war.

Wenn die Verfasser aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß verdorbene Nahrung der „essentielle ätiologische Faktor des Skorbuts" sei, ist dieser Schluß sehr gewagt. Erstens erwies sich also auch das unverdorbene Fleisch schädlich und kann deshalb eine Disposition hervorgerufen haben, ohne welche vielleicht auch die „Verdorbenheit" eine Wirkung nicht entfaltet hätte. Zweitens wurden bei der Sektion weder eine Lockerung der Zähne noch Blutungen in den Weichteilen u. ä. oder Zeichen eines Leidens des Knochensystems beobachtet. Daß die Verfasser unter diesen Umständen dem blutigen Schleime — mehr scheint es nicht gewesen zu sein — in den Entleerungen und dem Leiden des Zahnfleisches eine entscheidende Bedeutung beimessen, scheint wenig überzeugend. In der Tat beweisen diese Versuche nur, daß ein anhaltender Genuß von verdorbenem Fleische eine intensive Entzündung des Verdauungskanals, und zwar sowohl in seinem oberen wie unteren Abschnitte, hervorrufen kann.

[1] *Arch. gén. de méd.* 1884. I. S. 27.
[2] *Lancet.* 1900. I. S. 1184.



Hiermit sei natürlich nicht gesagt, daß verdorbene Speisen für den Skorbut überhaupt ohne Bedeutung sind. Im Gegenteil werden sie die Widerstandskraft des Organismus schädigen können mit der Folge, daß z. B. die Krankheit unverhältnismäßig leicht bzw. früh ausbricht. Oder sie können dadurch schädlich wirken, daß sie eine Entzündung des Verdauungskanales hervorrufen, welche der Resorption der später zu besprechenden essentiellen Bestandteile der antiskorbutischen Nahrungsmittel hinderlich ist.

Von ganz anderer Beweiskraft ist dagegen die überwältigende Anzahl von Beobachtungen, welche die Anhänger der dritten Theorie ins Feld führen können. D. h. die Theorie, daß der menschliche Skorbut durch eine lange Entbehrung von frischen Nahrungsmitteln, vor allem von frischer Pflanzennahrung, verursacht wird.

Wie eine lange Entbehrung dieser Nahrung z. B. auf langen Seereisen, nach einer Mißernte der Kartoffeln u. ä. das eine Mal nach dem anderen mit einem Ausbruch von Skorbut zusammenfiel, und umgekehrt: wie auffallend oft die Krankheit schnell verschwand, sobald Kartoffeln und anderes frisches Gemüse oder Zitronensaft u. ä. herbeigeschafft wurden, davon enthält die klassische Darstellung von Hirsch, wie auch das berühmte Buch Linds eine Fülle von Beispielen. Indem wir auf die Ausführungen dieser Autoren verweisen, beschränken wie uns darauf, folgende Mitteilungen zu referieren:

Die ersten Erfahrungen über die antiskorbutische Wirkung von Zitronen und Apfelsinen scheinen auf einem Zufall beruht zu haben, indem die Matrosen eines holländischen, im 16. Jahrhundert von Skorbut ergriffenen und mit den genannten Früchten geladenen Schiffes anfingen von der Ladung zu essen und dadurch geheilt wurden.[1] Später ereignete sich folgender, in der englischen Literatur (Lind, Tweedie[2], Simon u. a.) öfters besprochene Fall: Im Jahre 1600 segelten gleichzeitig vier Schiffe der ostindischen Kompagnie von England nach Ostindien. Auf dreien dieser Schiffe erhielten die Mannschaften keinen Zitronensaft, während dieses Mittel den Seeleuten auf dem vierten Schiffe täglich verabreicht wurde. Die ersteren drei Schiffe wurden stark, das letztere aber nicht von Skorbut ergriffen. (Zitiert nach Lind.)[3]

Durch diese und andere Beobachtungen erhielt der Zitronensaft einen gewissen Ruf als ein antiskorbutisches Mittel, aber dies ging so langsam, daß Lind sich dazu veranlaßt sah, im Jahre 1747 folgenden berühmten Versuch mit zwölf Skorbutpatienten anzustellen. Die Kranken lagen alle in einem gemeinsamen Raume, und ihre Kost war mit den unten zu er-

[1] Budd in Tweedies *System of pract. medicine.* 1842. Bd. V. S. 62—64.

[2] A. a. O.

[3] Lind, *Abhandlung vom Scharbock.* Übersetzt von Pezold. Riga u. Leipzig 1775.



wähnenden Ausnahmen gemeinsamer Art: auch waren sie so weit wie möglich so ausgewählt, daß sie gleich krank waren. Zwei von ihnen erhielten täglich als Zugabe zur Kost je 1/4 Liter Seewasser. Zwei bekamen je zwei Eßlöffel Weinessig dreimal täglich. Zwei erhielten dreimal täglich ein saures Gurgelwasser und 20 Tropfen „Vitriolelixier". Zwei bekamen dreimal täglich eine gegen die Krankheit empfohlene Latwerge. Zwei erhielten täglich eine gewisse Menge Apfelwein, während man schließlich den übrigen zwei Kranken täglich zwei Apfelsinen und eine Zitrone verabreichte. Die zwei letzteren genasen schnell. Eine Besserung, aber bei weitem nicht so ausgesprochen, trat auch nach dem Apfelwein ein. Das Gurgelwasser und das Vitriolelixier übten einen günstigen Einfluß auf das kranke Zahnfleisch aus, waren aber sonst wirkungslos. Von denjenigen Mitteln aber, die sonst verwendet wurden, verspürte man keinerlei Wirkung.[1]

Auch diese Versuche führten aber nicht zu dauernden praktischen Maßregeln. Anders dagegen, als im Jahre 1795 die englische Flotte von einer schweren Skorbutepidemie heimgesucht wurde. Nachdem man die Epidemie mittels frischer Vegetabilien, u. a. Salat und Zitronen, unterdrückt hatte, wurde von diesem Jahre an eine tägliche Verabreichung von Zitronensaft auf der Flotte eingeführt. „Man hatte nämlich lange beobachtet, daß dies ein Mittel gegen die Krankheit sei und hatte sich davon durch neue Versuche überzeugt. Von dieser Zeit an können wir das Aufhören des Skorbuts auf der britischen Kriegsflotte datieren, indem die Krankheit von diesem Zeitpunkte an plötzlich und fast in unglaublichem Grad abnahm. Zwar hat sie sich auch später bei verschiedenen Gelegenheiten gezeigt; besonders gilt dies in bezug auf einige Expeditionen, welche die Nordwestpassage auffinden sollten. Die Krankheit ist aber selten gewesen und hörte fast immer nach erhöhten Dosen von Zitronensaft auf."[2]

Indessen wurde eine entsprechende Maßregel auf den britischen Handelsschiffen unterlassen, bis sie in 1854 auch auf diesen eingeführt wurde. Jedoch entsprach der Erfolg nicht den Erwartungen. Man ließ deshalb den von der Handelsmarine verwendeten Zitronensaft analysieren und fand ihn in großer Ausdehnung gefälscht. Diese und andere Beobachtungen führten in 1867 zu einem neuen „Shipping Act", der diese Fälschung verhinderte und zu gleicher Zeit die Tagesdose für jeden Seemann von einer halben bis zu einer ganzen Unze erhöhte. Obwohl aus den betreffenden Reports des britischen Board of Trade[3] hervorgeht, daß auch nach dieser Zeit hin und wieder Schiffsmannschaften von Skorbut ergriffen wurden, trotzdem

[1] Lind, a. a. O.

[2] Budd in Tweedie, a. a. O. S. 62—64. — Im Jahre 1810 berichtete ein englischer Arzt, daß er in dem von ihm dirigierten Krankenhause der Marine seit 7 Jahren keinen einzigen Skorbutpatienten behandelt habe, während daselbst im Jahre 1780 1457 Kranke dieser Art zur Beobachtung kamen. In einem anderen Krankenhause der Marine kamen während der Jahre 1806—1810 nur zwei Skorbutfälle vor. (*Ebenda.* S. 70.)

[3] Merchants Ships (Health of Crews) Returns to an order of the House of Commons from the Board of Trade 1865, 1867, 1876 1879.



sie täglich guten Zitronensaft erhalten hatten, nahm nach dem Erscheinen dieses neuen Gesetzes die Krankheit so stark ab, daß ihre Häufigkeit an Bord der britischen Handelsschiffe im Jahre 1877 um 70 Prozent vermindert war[1], um später fast ganz zu verschwinden.

Was andere „Antiscorbutica" betrifft, geht aus den Ausführungen Linds hervor, daß auch frisches grünes Gemüse verschiedener Art seit alter Zeit in Europa einen Ruf als „antiskorbutisch" gehabt hat. Von speziellem Interesse sind die öfters zitierten[2] Beobachtungen Kramers während der Skorbutepidemie in Ungarn im ersten Teile des 18. Jahrhunderts. Er fand nämlich, daß während frisches Gemüse dieser Art ein sicheres Heilmittel gegen die Krankheit war, nach getrocknetem Gemüse keine Wirkung verspürt wurde.[3] Wir erwähnen auch die u. a. in dem zitierten Handbuche von Tweedie und von Leroy de Méricourt während der Pariser Diskussion 1874 bis 1875 besprochene Weltumseglung Cooks. Im Gegensatze zu früheren Forschungsreisen ähnlicher Art verlor er während der 3 Jahre (1772 bis 1775), welche die Reise dauerte, nur einen von seiner 118 Mann starken Mannschaft, und dieser starb nicht an Skorbut. Dies schrieb man teils dem Umstande zu, daß Cook so oft wie möglich landete, um sich mit frischen Vegetabilien zu versehen. Teils hatte er einen großen Vorrat von getrocknetem Malz mitgenommen, indem frühere Versuche, z. B. des Marinearztes Mac Bride[4]), anscheinend gezeigt hatten, daß große Mengen eines frisch bereiteten Malzaufgusses einen heilenden Einfluß auf Skorbut ausübten. Teils hatte aber Cook immer einen größeren Vorrat von Sauerkraut, indem es u. a. — wie auch Lind erwähnt — ein verbreiteter Glaube war, daß die Immunität holländischer Seeleute gegen Skorbut der Verwendung dieses Mittels zuzuschreiben sei.

Die Resultate Cooks führten dazu, daß man im Jahre 1780, und zwar mit günstigem Erfolge, Sauerkraut auf der englischen Kriegsflotte einführte; wie oben besprochen, wurde es indessen in 1795 durch Zitronensaft ersetzt.[5] Auch sonst ist eine günstige Wirkung des Sauerkrautes beob-

---

[1] Vgl. die Mitteilung Dr. Leachs an die große britische Skorbutkommission (*Report of the committee appointed to enquire into the causes of the outbreak of Scurvy in the recent arctic expedition.* London 1877. Enthält überhaupt eine Fülle von Beobachtungen).

[2] Vgl. Budd (Tweedie, a. a. O.), Curran, *Dublin quarterly Journal of med. science.* August 1847. Nr. 7.

[3] Vgl. folgende Schlußfolgerungen Kramers: „Suchet das Heilmittel des Skorbuts weder im Armamentarium des Arztes noch im Apothekerladen. Die Pharmazie wird Euch ebensowenig nützen wie die Kunst des Chirurgen. Aber brauchet frische Vegetabilien, den Saft von frischen antiskorbutischen Pflanzen, Orangen und Zitronen oder den Saft dieser Früchte mit Zucker konserviert; Ihr werdet dann ohne andere Mittel diese schreckliche Krankheit unterdrücken." (Kramer, *Medicina castrensis*, 1721, zitiert von Charpentier, *Étude sur le scorbut en général, l'épidémie de 1871 en particulier.* Paris, Delahaye, 1871. Das Original stand leider nicht zur Verfügung.)

[4] *Nachricht von einer neuen Art den Seescharbock zu behandeln.* Aus dem Englischen. Leipzig 1777.

[5] Budd, a. a. O.



achtet worden. So berichtet Schraud[1], daß während der Skorbutepidemie in Ungarn 1803 diejenigen Gegenden verschont blieben, wo die Bewohner über Sauerkraut verfügten.

Um andere Antiscorbutica zu erwähnen, ist es eine allgemeine Erfahrung, daß Skorbutepidemien nur zu oft nach einer Mißernte der Kartoffeln auftreten. Indem wir sonst auf die von Hirsch zitierten Beobachtungen dieser Art verweisen, beschränken wir uns darauf, hervorzuheben, daß alle Skorbutepidemien in Norwegen im 19. und im Anfange dieses Jahrhunderts nach Kartoffelmißernten folgten. Dies bezieht sich erstens auf die mehr verbreiteten Epidemien in den 40er und 60er Jahren, von denen sich die erstere, wie im vorigen Kapitel besprochen, in sehr bezeichnender Weise auch auf die Strafanstalt Akershus in Christiania verbreitete. Zweitens bezieht es sich auf die etwas öfter auftretenden kleineren Epidemien im nördlichsten Teile Norwegens, wo ein Mißraten der Kartoffelernte häufiger als in den südlicheren Gegenden des Landes auftritt. Vgl. die S. 38 besprochenen Beobachtungen des norwegischen Bezirksarztes Wessels in Finmarken.

Wir erwähnen auch die Beobachtungen während des nordamerikanischen Bürgerkrieges. Zwar versuchte man in diesem Kriege den Truppen soviel wie möglich von frischen Vegetabilien zu verschaffen und erzielte dadurch, daß die Krankheit verhältnismäßig selten war. Doch mußten einige Truppenteile diese Nahrungsmittel während langer Zeit entbehren, mit der Folge, daß die Krankheit ausbrach. Sobald sie aber frische Kartoffeln u. ä. erhielten, verschwand der Skorbut. Auch machte man in Übereinstimmung mit den oben erwähnten Erfahrungen Kramers die Beobachtung, daß getrocknete Gemüse und Kartoffeln der Krankheit nicht vorzubeugen vermochten.[2]

Ferner gilt dasselbe in bezug auf die Skorbutepidemie, welche während der Belagerung von Paris ausbrach, und die, wie im vorigen Abschnitte besprochen, von einer Reihe französischer Ärzte untersucht wurde. Auch diese Erfahrungen zeigen, daß die Kranken vor dem Ausbruche des Skorbuts während Monaten ohne frische Vegetabilien gelebt hatten, während sie umgekehrt durch diese Nahrungsmittel oder Zitronensaft geheilt wurden.

Schließlich erwähnen wir noch die von Léon beschriebene viel zitierte[3] Epidemie an Bord des französischen Schiffes „Castiglione“, welches während des mexikanischen Krieges in 1867 nach Vera Cruz segelte. Während der Reise mußte die Mannschaft frische Vegetabilien fast gänzlich entbehren; auch waren keine in Vera Cruz zu erhalten. Hier wurde eine Truppenabteilung an Bord genommen, die zwar durch forcierte Märsche u. ä. gelitten, die aber frische Vegetabilien nicht entbehrt hatte. Kurze Zeit, nachdem das Schiff die Rückreise angetreten hatte, wurde es von Skorbut stark ergriffen. Die Krankheit trat aber nicht unter den Truppen, sondern nur unter den Matrosen auf; d. h. nur diejenigen erkrankten, die seit

[1] *Nachricht vom Scharbock in Ungarn im Jahre 1803.* Wien 1805.

[2] *The medical and surgical history on the war of rebellion. Washington.* III. 1 *(Medic. history).* S. 703 u. 710.

[3] z. B. wörtlich nach Léon zitiert von Delpech, Le scorbut pendant le siège de Paris. *Ann. d'hygiène publ.* 1871. Bd. XXXV.



längerer Zeit keine frische Pflanzenkost erhalten hatten. Zufolge der Krankheit wurden die Azoren angelaufen: hier erhielt man einen größeren Vorrat von Kohl, Kartoffeln, Salat und Zitronen mit der Folge, daß man schon am folgenden Tage eine Besserung der Kranken beobachten konnte. Nach 14 Tagen waren alle geheilt und Rückfälle traten nicht auf.

Bevor wir weitergehen, sei noch kurz die antiskorbutische Wirkung von Fleisch erwähnt. Was Salzfleisch betrifft, ist die Krankheit so oft nach einem längeren Genusse desselben ausgebrochen, daß man nicht annehmen kann, daß es in irgend einer erheblichen Weise die Krankheit zu verhüten vermag. Bekanntlich ist es sogar ein verbreiteter Glaube gewesen, daß Salzfleisch umgekehrt die eigentliche Ursache der Krankheit sei, indem man sich u. a. vorgestellt hat, daß Skorbut durch irgend eine Vergiftung durch verdorbenes gesalzenes Fleisch verursacht werde. Da indessen sowohl Lind wie z. B. die französischen Ärzte während der Belagerung von Paris Fälle mitgeteilt haben, wo die Krankheit ohne vorangehenden Genuß von Salzfleisch ausbrach, kann diese Anschauung nicht aufrecht gehalten werden.

Was ferner frisches Fleisch betrifft, liegen z. B. von den Kriegen der Engländer und der Belagerung von Paris Fälle vor, wo die Kranken vor Ausbruch des Skorbuts regelmäßig frisches Fleisch erhalten hatten.[1] Indessen haben andere Autoren andere Erfahrungen gemacht, und die erwähnte Kommission, welche in 1877 über die Skorbutepidemie der englischen Polarexpedition in 1875 bis 1876 ihren Bericht erstattete, kam zu dem Resultat, daß frisches Fleisch in großen Mengen die Krankheit verhüte. Hiermit stimmt auch die nicht unerhebliche Anzahl von Beobachtungen, daß eine Nahrung, die ausschließlich aus frischem Fleisch besteht, keinen Skorbut hervorruft. Z. B. erwähnt der Bericht über das Auftreten von Skorbut während des amerikanischen Bürgerkrieges[2], daß ganze Indianerstämme, die nur oder fast nur von Fleisch leben, nie an Skorbut leiden, und daß dasselbe sich auf die alten nordamerikanischen Truppen bezogen habe. Ferner führen Jackson und Harley[3] an, daß die Samojeden sich nur von Renntierfleisch ernähren und nie an Skorbut erkranken. Hiermit stimmt es auch, daß die norwegischen Polarforscher Nansen und Johansen sich während ihrer berühmten Überwinterung auf Franz-Josefs-Land nur von Fleisch und Speck ernährten und ebenfalls nicht erkrankten.

In bezug auf die antiskorbutische Wirkung von Milch verweisen wir auf die folgende Arbeit Dr. Frölichs.

Trotz der oben zitierten und so vieler anderer Beispiele eines Zusammenhanges zwischen Skorbut und einem Mangel an frischer Nahrung usw. existieren indessen Angaben über Fälle, wo ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet worden ist. So berichtet Lind:[4] „Merkwürdig aber war es, daß in den beiden Feldzügen, denen ich in dem königlichen

[1] Auch Curran führt in dem soeben zitierten *Dublin Quarterly Journal* Fälle dieser Art an.

[2] A. a. O.

[3] A. a. O. [4] A. a. O.



Schiffe Salisbury beiwohnte, und wo ich Beobachtungen über diese Krankheit anzustellen Gelegenheit hatte, solche am Borde dieses Schiffs und auch der ganzen Eskadre, die im Kanale kreuzte, zu wüten anfing, nachdem sie noch nicht 6 Wochen von Plymouth, wo alle Arten von Vegetabilien in Überfluß zu haben waren, ausgelaufen war."

Ferner wurden ähnliche Fälle von Villemin[1] während der oben erwähnten Skorbutdiskussion in der medizinischen Gesellschaft zu Paris 1874 bis 1875 besprochen. Unter andern zitierte er eine Reihe Berichte, welche einen Zusammenhang zwischen den Skorbutepidemien, die während des Krimkrieges an Bord des französischen Geschwaders wüteten, und einem Mangel an frischer Pflanzenkost in Abrede stellten. Diese Berichte bezogen sich besonders auf die Kriegsschiffe „L'Alger", „Virginie" und „Henri IV".

Schließlich zitieren wir noch eine Mitteilung des österreichischen Militärarztes Eberhard Kleins.[2] Er sagt:

„In dem Jahre 1873, als im größten Teile der Monarchie der Skorbut epidemisch herrschte, selbst in Tyrol bis zu 4 Prozent des Verpflegungsstandes (das einzige Mal in 10 Jahren) sich erhob, wird von den Sanitätschefs übereinstimmend darauf hingewiesen, daß, da die Soldaten überall genügend Gemüse bekommen haben, die Annahme, daß der Mangel an vegetabilischen Nahrungsmitteln die eigentliche Ursache des Skorbuts sei, als ungerechtfertigt bezeichnet werden muß. Auch im Jahre 1874 herrschte in den meisten Gegenden der Skorbut epidemisch, und nicht von einem einzigen Sanitätschef wurde in seinem Berichte der Mangel an vegetabilischer Nahrung als Ursache des Skorbuts erwähnt. Insbesondere in Budapest, wo die Skorbutepidemie in diesem Jahre furchtbar wütete, wurde mit der größten Wachsamkeit und Strenge alles durchgeführt, was die Prophylaxis zur Verhinderung des Skorbuts überhaupt vorschreibt (viel frische Vegetabilien, Kren, saure Speisen u. dgl.), und dennoch nahm die Epidemie an In- und Extensität unaufhaltsam bis zu ihrem Höhepunkt zu."

Wir sehen uns nicht dazu imstande, alle Einzelheiten dieser Mitteilungen zu beurteilen und beschränken uns darauf, folgendes hervorzuheben:

Was die erwähnten französischen Kriegsschiffe betrifft, führte Leroy de Méricourt in der Pariser Diskussion folgende auf aktenmäßige Daten gestützte Gegenbeweise gegen Villemins Ausführungen an. Auf dem Schiffe „L'Alger" hatten in der Tat nur die Kranken die von Villemin besprochenen frischen Vegetabilien erhalten[3], und auf der „Virginie" waren diese Nahrungsmittel der Mannschaft nur in wenigen Ausnahme-

[1] *Bull. de l'acad. de méd.* 1874. p. 709ff.

[2] *Der Militärarzt.* 1885. Nr. 18. S. 150.

[3] A. a. O. S. 982.



fällen verabreicht worden. Und obwohl Méricourt über entsprechende detaillierte Aktenstücke bezüglich des „Henri IV" nicht verfügte, gehörte dies Schiff zum Eskader des schwarzen Meeres; und in bezug auf dies Eskader zitiert er dessen Chefarzt Marroin, welcher hervorhebt, daß die Mannschaften des Geschwaders durchgehend nicht genügende Mengen frischer Vegetabilien erhalten hatten.[1]

Was ferner die Mitteilung Kleins betrifft, ist es von Interesse einen Bericht Kirchenbergers kurz zu erwähnen. Auch dieser bezieht sich auf die Österreicher Epidemie von 1873, nämlich eine Epidemie in Prag.[2] Indem er die Einzelheiten der Kost der angegriffenen Garnison bespricht, teilt er mit, daß sie „Gemüse in folgender Abwechslung enthielt: „$^1/_8$ Pfund Weizenmehl oder 4 Lot Hülsenfrüchte oder 8 Lot Graupen oder $6^1/_2$ Lot Grütze oder 8 Lot Hirse oder 1 Pfund Erdäpfel oder 6 Lot Reis oder 9 Lot Sauerkraut." Hieraus erhellt, daß das Wort „Gemüse" in dieser Verbindung keineswegs dasselbe wie „frische Vegetabilien" bedeutet. Im Gegenteil scheinen Erdäpfel und Sauerkraut verhältnismäßig selten verabreicht zu sein; und da diese Kost ausdrücklich als die damalige „österreichische Friedensmenage" bezeichnet wird, sind nicht unwahrscheinlich diesem Umstande nicht nur die Prager Epidemie sondern auch andere der von Klein erwähnten Ausbrüche der Krankheit in Österreich zuzuschreiben.[3]

Überhaupt finden wir mit Hirsch, daß Berichte über ein Auftreten von Skorbut trotz einer vorhergehenden Kost, die frische Kartoffeln, frisches grünes Gemüse und ähnliches enthalten haben soll, nicht überzeugend sind, solange sie nicht von detaillierten Angaben begleitet werden. Dies bezieht sich z. B. auch auf die erwähnte Angabe Linds, die u. a. nicht erwähnt, in welcher Ausdehnung eben diejenigen Mannschaften, welche vom Skorbut ergriffen wurden, in Plymouth frische Vegetabilien genossen hatten. Wir möchten dies um so mehr hervorheben, als, wie schon erwähnt, alle diejenigen Skorbutepidemien, welche in Norwegen im 19. und Anfangs dieses Jahrhunderts stattgefunden haben, mit mißratenen Kartoffelernten zusammenfielen.

---

[1] *Ebenda.* S. 980—81.

[2] Die Skorbutepidemie der Prager Garnison im Jahre 1873. *Prager Vierteljahrsschrift f. d. prakt. Heilkunde.* 1874. Bd. CXXIII.

[3] Kirchenberger selbst ist zwar nicht geneigt, diesen Verhältnissen eine Bedeutung zuzuschreiben, spricht sich aber etwas reserviert aus. Er sagt nämlich, daß die gewöhnlich als Ursache des Skorbuts angenommenen Nahrungsfehler, u. a. auch „verdorbene und faulende Nahrung, der Mangel an vegetabilischer, an frischer vegetabilischer, an animalischer Nahrung" für die Prager Epidemie „doch wohl nicht passen".



2. Über den Einfluß von frischen, rohen und gekochten antiskorbutischen Vegetabilien auf den Skorbut des Meerschweinchens.

A. Einfluß frischer roher antiskorbutischer Vegetabilien.

Um diesen Einfluß zu studieren fütterten wir nach und nach 47 Meerschweinchen mit Hafer bzw. Weiß- und Roggenbrot, welches mit Hefe gebacken war, oder mit Reisgraupen nebst einer täglichen Zulage von frischen rohen Weißkohl- oder Löwenzahnblättern, Karotten, Äpfeln, Kartoffeln oder Bananen. Hierzu kommen von Dr. Reichborn-Kjennerud in dem Institute ausgeführte Fütterungen mit Sauerampfer (4 Tiere) und von Dr. Fürst daselbst ausgeführte Fütterungen mit Salat (3 Tiere) und sogenannten „Multebeeren" (Rubus Chamaemorus) (4 Tiere). Die letzteren kommen in großer Verbreitung in den sumpfigen Gegenden Norwegens vor und sind seit alter Zeit ein Volksmittel gegen den Skorbut.

6	Tiere	erhielten	Hafer	und	je	30^{grm}	Weißkohl	pro	Tag
6	„	„	Weißbrot	„	„	„	„	„	„
6	„	„	Hafer	„	„	„	Löwenzahn	„	„
8	„	„	„	„	„	„	Karotten	„	„
3	„	„	Roggenbrot	„	„	„	„	„	„
4	„	„	Hafer	„	„	„	Sauerampfer	„	„
4	„	„	„	„	„	„	Multebeeren	„	„
4	„	„	Roggenbrot	„	„	„	Äpfel	„	„
3	„	„	Hafer	„	„	15^{grm}	Endivien- bzw. Kopfsalat p. T.		
3	„	„	Weißbrot	„	„	„	Weißkohl	pro	Tag
4	„	„	Reisgraupen	„	„	10^{grm}	„	„	„
4	„	„	Hafer	„	„	30 „	Bananen	„	„
3	„	„	„	„	minimale Mengen von Kartoffeln.				

Von Hafer, Brot und Reisgraupen („geschältem" Reis) erhielten die Tiere so viel, wie sie fressen wollten, — außerdem erhielten sie Wasser. — Nachdem der Versuch mit dem Endiviensalat etwa 2 Monate gedauert hatte, war kein Salat dieser Art mehr zu haben; von jetzt an erhielten deshalb die Tiere gewöhnlichen Kopfsalat. Von den rohen Kartoffeln wollten die Tiere fast nichts fressen. Nur dadurch, daß wir ihnen viele Male täglich frisch geschnittene Kartoffelscheiben reichten, ließ sich erzielen, daß sie jedes Mal einige Augenblicke an denselben herumnagten.

In der Tabelle IV A, zum Teil auch (was die mit 30^{grm} Kohl und Weißbrot gefütterten Tiere anbelangt) in der Tabelle IV B, 2, sind die Einzelheiten dieser Versuche zusammengestellt. Bevor wir dieselben be-

sprechen, ist es am Platze die in der Tabelle II und S. 34 Anhang zusammengestellten, im ersten Abschnitte dieser Arbeit beschriebenen Versuche mit Hafer, Brot und Reis usw. ohne Zulage eines „Antiscorbuticum" in Kürze zu rekapitulieren.

Von den 20 mit Hafer und Wasser ohne Zulage eines „Antiscorbuticums" gefütterten Tieren verendeten 18 innerhalb 30 Tage, meistens nach etwas kürzerer Zeit. 2 wurden nach bzw. 17 und 19 Tagen getötet. Bei allen bestand eine Lockerung der Backenzähne, welche allein bei dem am 19. Tage getöteten Tiere andeutungsweise vorhanden war. Bei 18 bzw. 16 der Tiere kamen Blutungen um die Rippenepiphysen bzw. um die Kniegelenke vor; bei 12 der letzteren waren die Blutungen um beide, bei 4 nur um das eine Gelenk vorhanden. Bei einem nach 20 Tagen verendeten Tiere fanden sich mikroskopisch keine skorbutischen Knochenveränderungen; bei den übrigen 19 Meerschweinchen waren dagegen solche Veränderungen mehr weniger, meistens sehr stark verbreitet.

Von den 7 mit Weißbrot und Wasser ohne besagte Zulage gefütterten Tieren gingen 6 innerhalb 31 und das 7. am 41. Tage ein. Bei allen bestand eine Lockerung der Backenzähne. Auf Blutungen um die Rippenepiphysen bzw. Kniegelenke wurden nur 3 bzw. 5 Tiere untersucht. Bei allen den 3 ersteren und bei 3 der letzteren waren dieselben vorhanden, und zwar waren die Blutungen um die Kniegelenke bei allen 3 Tieren doppelseitig. Die mikroskopische Untersuchung beschränkte sich bezüglich der Mehrheit dieser Tiere, die unseren ersten Versuchsreihen angehören, nur auf wenige Knochen. Trotzdem wurden bei allen 7 Tieren typische skorbutische Knochenveränderungen nachgewiesen.

Von den 13 mit Roggenbrot und Wasser ohne besagte Zulage gefütterten Tieren starben 9 nach 15 bis 31, 3 nach 33 bis 34 und 1 nach 46 Tagen. Auch diese Tiere gehören meistens zu unseren ersten Versuchsreihen. Nur 9 von ihnen wurden auf eine Lockerung der Zähne untersucht; bei allen 9 war dieselbe vorhanden und kam nur bei einem nach 16 Tagen eingegangenen Tiere andeutungsweise vor. Bei 5 bzw. 11 Tieren suchten wir nach Blutungen um die Rippenepiphysen bzw. Kniegelenke; bei 4 der ersteren und bei 7 der letzteren waren dieselben vorhanden, und zwar waren die Blutungen in der Umgebung der Kniegelenke bei 6 der Tiere doppelseitiger Art. Bei einem nach 16 Tagen verendeten Tiere wurden viele Knochen mit völlig negativem Resultate mikroskopisch untersucht. Auch wurde keine skorbutische Knochenveränderung bei dem nach 46 Tagen verendeten Tiere nachgewiesen; von diesem wurde jedoch nur die eine Tibia untersucht. Bei allen den übrigen 11 Tieren waren dagegen die Knochen in typischer Weise und mehr weniger starker Verbreitung angegriffen; daß diese Verbreitung meistens groß war, geht aus den für die 3 letzten der betreffenden Tiere der Tabelle II angeführten Einzelheiten hervor.

Was schließlich die mit Reisgraupen und Wasser ohne antiskorbutische Zulage gefütterten Tiere anbelangt, starben 4 derselben nach 8, 1 nach 12 und 1 nach 22 Tagen. Die Zähne waren nur bei dem letzteren Tiere gelockert. Blutungen waren in keinem Falle vorhanden. Bei 2 der nach 8 und bei dem nach 22 Tagen verendeten Tiere waren



skorbutische Knochenveränderungen nachweisbar, während dieselben bei den übrigen 3 Tieren vermißt wurden. Von allen Tieren wurden jedoch nur wenige Knochen untersucht.

Ganz anders, wie aus diesem Rückblicke erhellt, gestaltete sich dagegen durchgehend das Bild bei den Tieren, die neben Hafer usw. eine Zulage der hier besprochenen antiskorbutischen Nahrungsmittel erhielten.

Um mit den Versuchen mit einer täglichen Zulage von 30 grm Weißkohl, Löwenzahn und Karotten anzufangen, war ihr Ergebnis zufolge der Tabellen IV A und B wie folgt:

Die 6 Weißkohl-Hafertiere verendeten, bzw. wurden getötet nach 70, 100, 103, 103, 204 und 208 Tagen. Bei keinem der Tiere war eine Lockerung der Zähne oder Blutung vorhanden. Bei dem nach 204 Tagen verendeten Tiere erwiesen sich mikroskopisch 3 von 15 untersuchten Rippen skorbutisch erkrankt. Bei den übrigen 5 Tieren war der mikroskopische Befund ganz negativ.

4 der 6 Weißkohl-Weißbrottiere (Tabelle IV B 2) starben bzw. wurden getötet nach 105, 140, 143 und 153 Tagen. Bei dem nach 143 Tagen eingegangenen Tiere war eine Lockerung der Zähne andeutungsweise vorhanden. Blutungen fehlten bei allen 4 Tieren. Eine mikroskopische Untersuchung des Knochensystems wurde nur an 3 Tieren, und zwar mit negativem Resultat, vorgenommen. — Die 2 letzten der 6 Tiere waren noch nach bzw. 228 und 299 Tagen am Leben. Sie wurden nicht näher untersucht.

Von den 6 Löwenzahn-Hafertieren wurden 2 nach 90, 4 nach 136 Tagen getötet. Bei allen 6 fehlten Lockerung der Zähne und Blutungen. Auch ergab die mikroskopische Untersuchung des Knochensystems aller 6 Tiere ein völlig negatives Resultat.

Von den 8 Karotten-Hafertieren verendeten die 7 bzw. wurden getötet nach 56, 61, 71, 79, 113, 188 und 188 Tagen. Das 8. Tier war noch nach 200 Tagen am Leben und wurde nicht näher untersucht. Die 7 übrigen zeigten sowohl in bezug auf Lockerung der Zähne und Blutungen wie auf eine skorbutische Erkrankung des Knochensystems einen vollständig negativen Befund. — Schließlich starb das eine Karotten-Roggenbrottier nach 55, die 2 anderen wurden nach 90 Tagen getötet. Bei dem ersteren, nicht aber bei den 2 letzteren, waren die Zähne gelockert. Bei keinem der Tiere bestanden Blutungen, aber bei allen 3 fand sich mikroskopisch eine, wenn auch nur andeutungsweise vorhandene, skorbutische Erkrankung in 1 bis 2 von 15 bis 16 untersuchten Rippen und in einem oder einigen der untersuchten Röhrenknochen.

Vergleicht man diese Versuchsreihen mit den vorigen, die ohne Zulage eines Antiscorbuticum angestellt wurden, ergibt sich erstens ein durchgehend überaus bedeutender Einfluß der Zulage auf die Lebensdauer der Tiere. Wenn auch 6 der soeben besprochenen 29 Meerschweinchen nach bzw. 55, 56, 61, 70, 71 und 79 Tagen verendeten, gingen die übrigen 23 erst ein bzw. wurden erst getötet oder waren noch am Leben



nach einer Zeit von etwa 90, 140, 200, 299 Tagen. Statt wie bei den Kontrolltieren konstant einzutreten, war ferner eine Lockerung der Zähne nur bei 2 der 29 Tiere vorhanden, und im Gegensatze zu der sehr großen Häufigkeit, mit welcher bei den Kontrolltieren Blutungen auftraten, fehlten dieselben bei allen den hier besprochenen Tieren ganz. Und schließlich: während nur bei einigen wenigen der Kontrolltiere eine skorbutische Erkrankung des Knochensystems fehlte, war bei den hier besprochenen Meerschweinchen gerade das umgekehrte der Fall: nur bei einigen wenigen derselben konnte eine solche Erkrankung nachgewiesen werden und war in den vier Fällen, wo der Nachweis gelang, sehr geringfügiger Art.

In entsprechender Weise verliefen auch die Versuche mit 30 grm Sauerampfer und 30 grm Multebeeren. Dieselben konnten jedoch nicht so lange wie die vorigen fortgesetzt werden, indem der Vorrat der betreffenden frischen Vegetabilien früher wie erwünscht zu Ende ging. Die Versuche verliefen wie folgt:

Das eine Sauerampfertier starb nach 56, die übrigen wurden nach bzw. 71, 72 und 73 Tagen getötet. Lockerung der Zähne, Blutungen und skorbutische Knochenveränderungen konnten bei keinem Tiere nachgewiesen werden. — Von den 4 mit Multebeeren gefütterten Tieren wurden 2 nach 75 Tagen getötet; 2 gingen nach bzw. 52 und 68 Tagen ein. Bei dem letzteren, nicht aber bei den 3 übrigen war eine Lockerung der Zähne andeutungsweise vorhanden. Bei allen 4 Tieren fehlten Blutungen; auch konnten keine skorbutischen Veränderungen der vielen untersuchten Knochen nachgewiesen werden.

Wenn man davon absieht, daß diese Versuche nicht so lange wie die vorigen fortgesetzt wurden, entspricht also auch ihr Resultat vollkommen demjenigen der vorigen, d. h. die Lebensdauer war in ausgesprochener Weise verlängert, und außer einer andeutungsweise vorhandenen Lockerung der Zähne bei einem der acht Tiere fehlte jedes Zeichen eines Skorkuts.

Vergleicht man überhaupt den soeben resümierten Teil der Tabellen IV A und IV B 2 mit den entsprechenden, ohne Zulage eines Antiscorbuticum gefütterten Tieren der Tabelle II, ergibt sich auf der einen Seite der eine negative, auf der anderen Seite der eine positive Befund nach dem anderen. Man möchte fast glauben, daß die ersteren Befunde das negative Bild der letzteren darstellen.

Wir ziehen aus diesen Versuchen den Schluß, daß frischer roher Kohl, Löwenzahn und Sauerampfer wie auch frische rohe Karotten und Multebeeren, wie dies zufolge der Erfahrungen der menschlichen Pathologie zu erwarten war, in ausgesprochener Weise den Skorbut des Meerschweinchens zu verhüten vermögen, daß aber eine Menge von 30 grm pro Tier und Tag zu klein ist, um



die Krankheit bei diesem Tiere mit absoluter Sicherheit zu verhüten. Wir haben zwar bisher keine Versuche mit größeren Mengen vorgenommen, möchten aber hervorheben, daß Meerschweinchen, welchen man neben Hafer so viel Weißkohl gibt, als sie nur fressen wollen, statt 30 etwa 100 grm pro Tier und Tag vom letzteren fressen. Während dieser Fütterung nehmen sie ferner viel mehr und schneller an Gewicht zu, als wenn die tägliche Menge sich auf 30 grm beschränkt.

Ist diese Annahme, wie wir glauben, richtig, erfordert die Verhütung des Skorbuts des Meerschweinchens verhältnismäßig viel größere Mengen von antiskorbutischen Nahrungsmitteln, als dies zufolge Erfahrungen während Epidemien und am Krankenbette in bezug auf den Menschen der Fall ist, d. h. das Meerschweinchen ist ein für Skorbut besonders empfängliches Tier. Auf diesen Punkt kommen wir unter andern bei der Besprechung unserer Versuche mit gekochten Kartoffeln (S. 61 und S. 74) und mit Zitronensaft (S. 98) zurück.

Dies verhinderte jedoch nicht, daß schon kleinere Tagesrationen von antiskorbutischen Nahrungsmitteln die Krankheit des Meerschweinchens in günstiger Richtung beeinflußten. Dies bezieht sich erstens auf die von Dr. Fürst angestellten Fütterungsversuche mit Hafer und 15 grm Salat pro Tier und Tag.

Zwar verendete das eine der 3 Tiere mit andeutungsweise gelockerten Zähnen und einer skorbutischen Erkrankung einer von 20 untersuchten Rippen. Es waren aber keine Blutungen vorhanden, und das Tier lebte 102 Tage. Ferner wurden die 2 übrigen Tiere erst nach bzw. 208 und 212 Tagen getötet, und ihre Untersuchung ergab ein völlig negatives Resultat.

Dies Ergebnis war also etwa dasselbe wie nach 30 grm Weißkohl pro Tier und Tag. In ähnlicher, wenn auch nicht so ausgesprochener Weise verhielten sich die sieben Tiere, welche mit Weißbrot und je 10 bis 15 grm Kohl pro Tag gefüttert wurden.

Zwar verendeten 3 nach bzw. 33, 43 und 46 Tagen, das eine mit einer Blutung um eine Rippenepiphyse, die 2 mit skorbutischen Veränderungen in 1 bis 2 von 5 bis 6 untersuchten Rippen. Die übrigen 4 Tiere gingen dagegen erst nach bzw. 85, 103, 109 und 113 Tagen, alle ohne nachweisbare Zeichen der Krankheit ein. Ferner trat bei keinem der 7 Tiere eine Lockerung der Zähne ein.

Aber auch das Resultat einer Fütterung mit Reisgraupen („geschältem" Reis) wird durch eine tägliche Zugabe von 10 grm Weißkohl in nicht zu verkennender Weise beeinflußt.

Statt wie die Kontrolltiere (S. 34 Anhang) nach 8 bis 22 Tagen zu sterben, lebten nämlich die 4 mit einer Zulage dieser Art gefütterten Tiere



bzw. 28, 40, 61 und 72 Tage. Eine Lockerung der Zähne wurde bei zwei, eine kleine Blutung (in der Muskulatur des einen Oberschenkels) bei einem, skorbutische Veränderungen des Knochensystems dagegen bei keinem der 4 Tiere nachgewiesen. (Wie aus der Tabelle IV A hervorgeht, war allerdings das Körpergewicht dieser 4 Tiere beträchtlich höher als bei den sonst verwendeten Meerschweinchen, nämlich am Anfange des Versuches bzw. 715, 675, 630 und 685. Indessen war das entsprechende Gewicht derjenigen Kontrolltiere, welche mit Reisgraupen ohne Zulage gefüttert wurden, und welche nach 8 Tagen verendeten, bzw. 795, 835, 805 und 840. Siehe Tabelle IV A und S. 34 Anhang.)

Ja selbst die besprochenen minimalen Mengen roher Kartoffeln waren auf den Verlauf der Krankheit nicht ohne Einfluß.

Zwar starb das erste der drei Kartoffel-Hafertiere schon nach 27 Tagen und zeigte wie das zweite, nach 56 Tagen eingegangene Tier eine Lockerung der Zähne. Und zwar war beim ersten eine Blutung um eine Rippenepiphyse und beim zweiten um das eine Kniegelenk vorhanden. Indessen ist schon eine Lebensdauer von 56 Tagen bedeutend länger wie diejenige der Kontrolltiere. Dasselbe bezieht sich auch auf das dritte, nach 64 Tagen getötete Tier, bei welchem weder gelockerte Zähne noch Blutungen nachzuweisen waren. Schließlich beschränkten sich die mikroskopisch nachgewiesenen Knochenveränderungen auf eine von 24 untersuchten Rippen des nach 56 Tagen verendeten Tieres.

Es erübrigt noch die vier mit Roggenbrot und je 30 grm Apfel und die vier mit Hafer und je 30 grm frischer Bananen gefütterten Tiere zu erwähnen.

Von den ersteren verendeten 3 nach bzw. 39, 51 und 52 Tagen, die 2 letzteren mit andeutungsweise gelockerten Zähnen, das nach 52 Tagen eingegangene Tier außerdem mit skorbutischen Veränderungen in 5 von 6 untersuchten Rippen. Blutungen fehlten. Das 4. Tier war noch nach 87 Tagen am Leben und wurde nicht näher untersucht.

Von den 4 Bananentieren verendeten 3 nach bzw. 30, 30 und 31 Tagen, mit andeutungsweise gelockerten Zähnen und sehr wenig verbreiteten skorbutischen Veränderungen des Rippenmarkes. Blutungen fehlten. Das letztere betrifft auch das 4, nach 55 Tagen eingegangene Tier, bei welchem jedoch sowohl die Lockerung der Zähne wie die Knochenveränderungen ausgesprochen waren.

Wir deuten diese Ergebnisse so, daß auch frische Äpfel und Bananen einen günstigen Einfluß auf die Krankheit ausüben. Da indessen diese Versuche bei weitem nicht so günstig wie diejenigen mit 30 grm Weißkohl usw. ausfielen, möchten wir glauben, daß den Äpfeln und Bananen verhältnismäßig schwache antiskorbutische Eigenschaften zuzuschreiben sind.



B. Einfluß frischer gekochter antiskorbutischer Vegetabilien.

Um die antiskorbutischen Eigenschaften frischer gekochter antiskorbutischer Vegetabilien näher zu studieren, fütterten wir nach und nach 65 Meerschweinchen mit Wasser und so viel Hafer, ausnahmsweise auch Weiß- oder Roggenbrot, welches mit Hefe gebacken war, wie sie fressen wollten, nebst einer täglichen Zulage von gekochtem Weiß- oder Blumenkohl oder Kohlrabi, oder gekochten Karotten, Löwenzahnblättern, Kartoffeln oder weißen Rüben. Hierzu kommen noch vier Tiere, welche Dr. Fürst mit (Hafer und) gekochten Multebeeren (siehe S. 50) gefüttert hat.

Folgende Versuche wurden angestellt:

5 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während 1 Stunde bei 100° gekochten Weißkohl pro Tag.

6 Tiere erhielten Weißbrot und je 30 grm im Dampfkochtopfe (ohne Wasser) während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochten Weißkohl pro Tag.

6 Tiere erhielten Weißbrot und je 30 grm im Dampfkochtopfe (ohne Wasser) während $^1/_2$ Stunde bei 110 bis 120° gekochten Weißkohl pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in Leitungswasser während 1 Stunde bei 100° gekochte Karotten pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während 1 Stunde bei 100° gekochte Karotten pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochte Karotten pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 60 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochte Karotten pro Tag.

3 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während 1 Stunde bei 100° gekochten Blumenkohl pro Tag.

2 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochten Blumenkohl pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 60 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochten Blumenkohl pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochte Löwenzahnblätter pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 30 grm (ohne Wasser) im Dampfkochtopfe nach Vertreibung der Luft während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochte Löwenzahnblätter pro Tag.

4 Tiere erhielten Hafer und je 60 grm in $^1/_2$ Prozent Salzwasser während $^1/_2$ Stunde bei 100° gekochte Löwenzahnblätter pro Tag.



4 Tiere erhielten **Roggenbrot und Kartoffeln** (etwa gleiche Teile, siehe Tabelle IV A), während etwa 1/2 Stunde in Salzwasser bei 100° gekocht.

4 Tiere erhielten **Hafer** und je 30 grm in 1/2 Prozent Salzwasser während 1 Stunde bei 100° gekochte gewöhnliche **weiße Rüben** pro Tag.

3 Tiere erhielten **Hafer** und je 30 grm in 1/2 Prozent Salzwasser während 1 Stunde bei 100° gekochten **Kohlrabi** pro Tag.

4 Tiere erhielten **Hafer** und je 20 grm gezuckerte, 1/4 bis 1/2 Stunde bei 100° gekochte, und dann vor dem Versuche während einiger Monate bei Zimmertemperatur aufbewahrte **Multebeeren** (siehe S. 50) pro Tag (Dr. Fürst).

Das Kochen geschah also meistens bei 100° C, in einigen wenigen Fällen (Tabelle IV B 2) bei 110 bis 120° C. Im letzteren Falle, wie auch ausnahmsweise (Löwenzahn), wenn eine Temperatur von 100° verwendet wurde, kochten wir die Vegetabilien ohne Zusatz von Wasser bzw. Salzwasser in Erlenmeyerschen Kolben im Autoklaven bzw. Dampfkochtopfe. Meistens kochten wir sie aber, wie dies in den Haushaltungen geschieht, über offenem Feuer in Salzwasser, und zwar dauerte, wie aus der oben zusammengestellten Übersicht erhellt, das Kochen fast immer 1/2 bis 1 Stunde.

Das für die **Kartoffeln** verwendete Salzwasser hatte denselben (unbestimmten) Salzgehalt wie in den Haushaltungen. Sonst verwendeten wir einen Salzgehalt von 1/2 Prozent; je nachdem die Flüssigkeitsmenge während des Kochens abnahm, wurden kleine Mengen Leitungswasser zugegossen, indem wir jedoch aufpaßten, daß die Flüssigkeit am Ende der Operation so eingeengt war, daß die Tiere dieselbe mit den darin ausgelaugten Stoffen ohne Mühe auftrinken konnten. Durch den anfänglichen niedrigen Salzgehalt wurde erreicht, daß die Speise trotz des Einengens nicht zu salzig schmeckte.

In einer Versuchsreihe mit **Karotten** kochten wir auch in Leitungswasser ohne Zusatz von Salz. Dagegen scheiterte ein Parallelversuch mit Weißkohl, weil die Tiere aus irgend einem Grunde das Fressen verweigerten.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabellen IV B, 1 und 2 zusammengestellt. Wir fangen mit den bei 100° gekochten Vegetabilien an.

Was den **Weißkohl** betrifft, ergab sich folgendes:

Von 5 Tieren, welche täglich Hafer, Wasser und je 30 grm bei 100° während 1 Stunde in 1/2 Prozent Salzwasser gekochten Weißkohl erhielten, verendete 1 Meerschweinchen nach 71 Tagen mit ausgesprochenem Skorbut. Die übrigen 4 Tiere waren noch nach 91 Tagen am Leben und wurden jetzt getötet. Bei allen wurden Lockerungen der Zähne und Blutungen vermißt; dagegen waren bei 3 von ihnen in 1 bis 3 von 21 bis 22 untersuchten Rippen skorbutische Markveränderungen nachweisbar. Auch war bei einem dieser 3 Tiere eine entsprechende (geringfügige) Veränderung der einen Tibia vorhanden. Sonst war das Mark der untersuchten Röhren-



knochen sowohl bei diesen 4 wie bei dem nach 71 Tagen verendeten Tiere normal (Tabelle IV B 1).

Von den 6 Tieren, welche täglich Weißbrot, Wasser und je 30 grm bei 100° während 1/2 Stunde im Dampfkochtopf gekochten Weißkohl erhielten, wurden 3 nach 153 Tagen ohne nachweisbare Spuren der Krankheit getötet. 3 verendeten nach bezw. 78, 92 und 145 Tagen, das erstere mit ausgesprochenem Skorbut, die 2 letzteren mit andeutungsweise gelockerten Zähnen, aber sonst ohne skorbutische Veränderungen (Tabelle IV B 2). Wir fügen hinzu, daß der Kohl, wie oben erwähnt, in Erlenmeyerschen Kolben ohne Wasserzusatz gekocht wurde und täglich mit der geringen Menge Saft, welche während des Kochens herausgesickert war, verfüttert wurde. Die Tiere leckten jeden Tag auch diesen Saft ganz auf. — Über Versuche mit Weißkohl, welcher nach dem Kochen während einiger Wochen unter Zutritt von Luft aufbewahrt worden war, siehe S. 89 Anm.

Vergleicht man diese Resultate mit den entsprechenden Versuchen mit rohem Weißkohl der Tabelle IV A, ergibt sich allerdings, daß ein Kochen bei 100° C von der Dauer 1/2 bis 1 Stunde die antiskorbutischen Eigenschaften des Kohles herabsetzte; jedoch war dieser schädliche Einfluß durchgehend unerheblich.

Wir erwähnen noch, daß der Kohl vor dem Kochen in feine Streifchen gehobelt wurde. Mittels derselben Hobel wurden auch die für die folgenden Versuche verwendeten Karotten vor dem Kochen in dünne Scheiben zerlegt. Zufolge der Tabelle 4 B 1, ergaben diese Karottenversuche folgende Resultate:

4 Tiere, welche täglich neben Hafer und Wasser je 30 grm während 1 Stunde in gewöhnlichem Leitungswasser ohne Zusatz von Salz gekochte Karotten erhielten, gingen nach bzw. 30, 30, 34 und 36 Tagen ein; in einem zweiten Versuche wurden die Karotten während derselben Zeit in 1/2 Prozent Salzwasser gekocht, und die Tiere verendeten nach bzw. 31, 32, 47 und 48 Tagen. Die Lebensdauer von 2 der letzteren Tiere war auffallend lang; bei 3 von den ersteren 4 Tieren war ferner eine Lockerung der Zähne nur andeutungsweise vorhanden. Bei 7 der 8 Tiere waren aber Blutungen, und bei allen 8 skorbutische Veränderungen des Knochmarkes vorhanden, und zwar waren letztere meistens sehr verbreitet.

3 Tiere, welche täglich Hafer und je 30 grm in 1/2 Prozent Salzwasser während 1/2 Stunde gekochte Karotten erhielten, verendeten nach bzw. 63, 76 und 97 Tagen, 2 von ihnen mit gelockerten Zähnen, 2 mit Blutungen in der Umgebung des einen Kniegelenkes, alle mit Blutungen um 6 bis 8 Rippenepiphysen; aber bei 2 Tieren fehlte jede skorbutische Markveränderung, und bei dem 3., nach 97 Tagen verendeten Meerschweinchen kam eine Veränderung dieser Art allein in 3 von 15 untersuchten Rippen vor, während sie in einem (nicht aber im anderen) Os tibiae und femoris nur andeutungsweise vorhanden war.

4 Tiere, welche mit Hafer und je 60 grm in 1/2 Prozent Salzwasser während 1/2 Stunde gekochter Karotten erhielten, waren alle noch nach 98 Tagen am Leben und wurden getötet. Das eine Tier hatte an Gewicht



abgenommen, die übrigen aber nicht. Das erstere Meerschweinchen war stark skorbutisch, bei den übrigen Tieren wurden Blutungen und Lockerungen der Zähne vermißt, dagegen traten bei 2 von ihnen skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in großer Verbreitung auf. Bei dem einen der letzteren Tiere befanden sich zwar diese Veränderungen nur in ihrem Anfangsstadium.

Vergleicht man diese Versuche mit den entsprechenden, mit rohen Karotten und Hafer ausgeführten der Tabelle IV A, ergibt sich im Gegensatze zu den soeben besprochenen Versuchen mit gekochtem Weißkohl, daß ein einstündiges Kochen bei 100° den überaus größten Teil der antiskorbutischen Eigenschaften der Karotten zerstörte. Wenn auch (wegen der langen Lebensdauer) auffallend geringer, war dieser schädigende Einfluß auch nach einem halbstündigen Kochen in Salzwasser sehr wohl merkbar und ließ sich auch nachweisen, selbst wenn die Tagesdose der bei 100° während $^1/_2$ Stunde gekochten Karotten von 30 auf 60 grm pro Tier erhöht wurde. Im letzteren Falle war jedoch nicht nur die Lebensdauer aller 4 Tiere eine sehr erhebliche, sondern der Nachweis der skorbutischen Veränderungen gelang bei 3 Tieren allein mittels des Mikroskopes.

Was die Versuche mit Blumenkohl betrifft, wurde der Kohl vor dem Kochen mittels eines Messers in ganz kleine Stücke geschnitten. Folgende Versuche wurden angestellt:

3 Tiere erhielten täglich Hafer und je 30 grm während einer Stunde in $^1/_2$ Prozent Salzwasser gekochten Kohl. Sie verendeten nach bzw. 34, 43 und 46 Tagen; bei allen waren die Zähne gelockert, bei 2, nicht aber bei dem 3. (43 Tage) fanden sich Blutungen und recht ausgedehnte skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes. — 2 Tiere, welche neben Hafer täglich 30 grm während einer halben Stunde in Salzwasser gekochten Kohl erhielten, gingen nach bzw. 53 und 82 Tagen ein, das eine mit (andeutungsweise vorhandener) Lockerung der Zähne, beide aber ohne Blutungen und mit beschränkten skorbutischen Veränderungen der Knochen. Schließlich fehlte bei 4 Tieren, welche neben Hafer täglich je 60 grm während einer halben Stunde in Salzwasser gekochten Blumenkohl erhielten, nach einer Versuchsdauer von 82 bis 90 Tagen jede skorbutische Erkrankung.

Wenn wir auch keine Kontrollversuche mit rohem Blumenkohl angestellt haben, deuten auch diese Versuche an, daß auch die antiskorbutischen Eigenschaften des Blumenkohls durch ein einstündiges Kochen bei 100° sehr stark geschädigt werden, und daß dieser schädliche Einfluß, wenn auch bedeutend geringer, sich auch feststellen läßt, wenn die Dauer des Kochens auf eine halbe Stunde herabgesetzt wird. Wurde aber die Tagesration

des in letzterer Weise gekochten Kohls von 30 auf 60 grm pro Tier erhöht, blieb trotz einer Beobachtungsdauer von etwa 3 Monaten jede skorbutische Veränderung aus.

Wir möchten in dieser Verbindung noch hervorheben, daß sowohl die Karotten wie der Blumenkohl schon nach einem Kochen von 1/2 Stunde gar gekocht war. Da man nun in den Haushaltungen Gemüse nicht länger zu kochen pflegt, als für das Garkochen nötig ist, sind wir geneigt den Schluß zu ziehen, daß man zwar in unsern Küchen die besagten Nahrungsmittel schädigt, daß aber ein unverkennbarer Teil ihrer antiskorbutischen Eigenschaften hierdurch nicht verloren geht.

Was ferner die Versuche Dr. Fürsts mit Hafer und Multebeeren (s. S. 50) betrifft, waren dieselben in einem Laden gekauft. Sie waren zubereitet, wie dies in norwegischen Haushaltungen üblich ist, d. h. sie waren (etwa 3 Monate vor Anfang des Versuches) mit Zucker während etwa 1/4 bis 1/2 Stunde gekocht und waren dann in kleinen offenen Tonnen aufbewahrt worden.

Aus der Tabelle IV B 1 geht hervor, daß die 4 Tiere nach bzw. 34, 47, 169 und 175 Tagen verendeten. Das 2. Tier zeigte eine (nur andeutungsweise vorhandene) Lockerung der Zähne und eine skorbutische Veränderung einer von 17 untersuchten Rippen. Sonst wurde bei allen Tieren jede skorbutische Erkrankung vermißt.

Man sieht, daß Multebeeren auch nach dem in den norwegischen Küchen üblichen Kochen und selbst, wenn sie nach dem Kochen etwa 1/4 Jahr aufbewahrt worden sind, eine kräftige antiskorbutische Wirkung ausüben.

Gehen wir zu unsern Versuchen mit bei 100° gekochten Kartoffeln und Roggenbrot über, beschränken dieselben sich auf die folgenden:

Von 4 Tieren erhielt das eine täglich ein Gemisch von 5 Teilen Brot und 4 Teilen Kartoffeln; 3 erhielten gleiche Teile von beiden Nahrungsmitteln. Das erstere Tier starb nach 23 Tagen ohne Zeichen eines Skorbuts; die 3 letzteren gingen nach bzw. 36, 48 und 63 Tagen ein, 2 mit (andeutungsweise) gelockerten Zähnen, 2 mit Blutungen um 1 bis 2 Rippenepiphysen (aber ohne Blutungen um die Kniegelenke), 2 mit skorbutischer Veränderung in einer von 4 bzw. 5 untersuchten Rippen; in den untersuchten Röhrenknochen waren Veränderungen dieser Art dagegen nicht nachweisbar.

Die Anzahl dieser Versuche wie auch der untersuchten Knochen ist zwar etwas klein. Vergleicht man aber das Resultat mit demjenigen unserer Versuche mit Roggenbrot ohne Zulage eines Antiscorbuticums (Tabelle II), zeigt sowohl das Verhalten der Zähne und der Blutungen,



wie die mikroskopische Untersuchung, besonders der Röhrenknochen, daß die Kartoffeln einen, wenn auch nicht großen, so doch unverkennbaren günstigen Einfluß auf die Krankheit ausgeübt haben.

Wenn dieser günstige Einfluß im Gegensatz zu der so oft beobachteten antiskorbutischen Wirkung frischer gekochter Kartoffeln auf den menschlichen Skorbut nicht größer war, ziehen wir auch aus diesem Verhalten den Schluß, daß die Meerschweinchen dem Skorbut gegenüber ganz besonders disponiert sind. Auf diesen Punkt, den wir schon früher erwähnt haben (S. 54), kommen wir auch später zurück (S. 74 und S. 98). Eine solche Disposition anzunehmen, liegt auch von vornherein deshalb nahe, weil der Skorbut des Meerschweinchens fast immer schon innerhalb etwa 4 Wochen tödlich verläuft, während die Symptome des menschlichen Skorbuts erst anfangen, nachdem die betreffende einseitige Ernährung während Monate gedauert hat. So ist es z. B. mehrfach beobachtet worden, daß Kinder erst 6 Monate nach Anfang einer Ernährung mit Kindermehlen oder gekochter Milch an infantilem Skorbut erkrankten; ähnliche Beobachtungen liegen auch in bezug auf erwachsene Menschen vor (siehe S. 40).

Was unsere Versuche mit Löwenzahnblättern betrifft, zeigt die Tabelle IV B 1 folgende Resultate:

4 Tiere, welche mit Hafer und je 30 grm in 1/2 Prozent Salzwasser (über offenem Feuer) gekochten Löwenzahnblättern pro Tier und Tag gefüttert wurden, verendeten oder wurden getötet nach bzw. 35, 35, 36 und 36 Tagen. Bei allen ließen sich die üblichen skorbutischen Symptome in großer Verbreitung nachweisen. 4 Tiere, deren Löwenzahn (ohne Wasserzusatz) 1/2 Stunde im Dampfkochtopfe nach Vertreibung der Luft aus dem Kochraum gekocht war[1], und welche ebenfalls täglich je 30 grm erhielten, gingen nach bzw. 41, 45, 46 und 75 Tagen ein; bei den 3 ersten wurde eine Lockerung der Zähne vermißt, sonst waren aber bei allen 4 Tieren verbreitete Zeichen der Krankheit vorhanden. — 4 Tiere erhielten Hafer und je 60 grm in 1/2 Prozent Salzwasser (über offenem Feuer) gekochten Löwenzahn und verendeten nach bzw. 61, 63, 72 und 84 Tagen. Bei allen war ein sehr ausgesprochener Skorbut vorhanden.

Vergleicht man diese Versuche mit den entsprechenden, mit ungekochtem Löwenzahn ausgeführten der Tabelle IV A, erhellt, daß schon ein halbstündiges Kochen bei 100° die antiskorbutischen Eigenschaften des Löwenzahns schwer schädigt. Doch scheint es, als ob dieser Einfluß vielleicht etwas geringer ist, wenn das Kochen unter Ausschluß der Luft geschieht (vgl. das Ausbleiben einer Lockerung

[1] Das Kochen geschah in Erlenmeyerschen Kolben, welche erst im Kochtopfe angebracht wurden, nachdem der Kochraum mit Dampf gefüllt war. Dies geschah, um zu untersuchen, ob vielleicht ein Kochen unter Ausschluß der Luft keinen schädigenden Einfluß ausübt.



der Zähne bei drei von den vier Tieren, welche im Dampfkochtopfe gekochten Löwenzahn erhielten; vgl. auch die etwas bzw. — was das vierte Tier betrifft — bedeutend verlängerte Lebensdauer dieser Meerschweinchen). Auch war die Krankheit sehr ausgesprochen, wenn die Tagesration pro Tier von 30 auf 60^{grm} Löwenzahn erhöht wurde; hierdurch wurde jedoch erzielt, daß die Tiere verhältnismäßig lange am Leben blieben.

Was schließlich unsere Versuche mit gekochten weißen Rüben und Kohlrabi anbelangt, haben wir diese Nahrungsmittel bisher nur nach einem Kochen bei 100° von der Dauer einer Stunde verwendet.

4 Tiere erhielten Hafer und täglich je 30^{grm} in besagter Weise gekochter Rüben; 3 erhielten Hafer und je 30^{grm} Kohlrabi, welcher ebenfalls während einer Stunde — in $^1/_2$ Prozent Salzwasser über offenem Feuer — gekocht war. 3 der ersteren Tiere verendeten nach bzw. 49, 52 und 62 Tagen, das 4. wurde nach 71 Tagen getötet. Bei 2 dieser Meerschweinchen wurde eine Lockerung der Zähne vermißt, bei 2 war sie nur andeutungsweise vorhanden; bei 3 derselben waren Blutungen nachweisbar, und bei allen fanden sich skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes, welche jedoch auffallend wenig verbreitet waren. — Die Kohlrabitiere verendeten nach bzw. 30, 41 und 76 Tagen; bei 2 wurden Lockerungen der Zähne und Blutungen vermißt, und skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes waren nur in wenigen Rippen nachweisbar. Bei dem 3., nach 41 Tagen verendeten Tiere, waren dagegen die Zeichen der Krankheit bedeutend mehr ausgesprochen.

Vergleicht man diese Versuche mit denjenigen der Tabelle II — mit Hafer ohne Zusatz eines „Antiscorbuticum" —, ergibt sich als Resultat, daß zwar die Rüben und der Kohlrabi durchgehend die Krankheit in bezug auf das Verhalten der Zähne, Blutungen und Knochenveränderungen, wie auch in bezug auf Lebensdauer in nicht zu verkennender Weise günstig beeinflußten, daß aber dieser Einfluß etwa wie derjenige der gekochten Kartoffeln war.

Es erübrigt noch diejenigen zwei Versuche in Kürze zu besprechen, welche mit Weißbrot und bei 110 bis 120° gekochtem Weißkohl ausgeführt wurden. Sie sind mit den entsprechenden Kontrollversuchen mit ungekochtem und bei 100° gekochtem Weißkohl in der Tabelle IV B 2 zusammengestellt.

Die Tabelle zeigt, daß 2 der mit ungekochtem Kohl im 1. Versuche gefütterten Tiere nach bzw. 105 und 153 Tagen getötet wurden; es fanden sich bei ihnen keine Zeichen der Krankheit; das 3. Tier war noch nach 299 Tagen am Leben und wurde nicht näher untersucht. Die entsprechenden, mit bei 100° gekochtem Kohl gefütterten Tiere wurden nach 153 Tagen getötet. Der Befund war ganz negativ. Dagegen starben die 3 mit bei 110°

während $^1/_2$ Stunde gekochtem Kohl gefütterten Meerschweinchen nach bzw. 47, 115 und 125 Tagen, und zwar alle mit mehr oder weniger verbreiteten skorbutischen Veränderungen.

In der 2. Versuchsreihe verendeten 2 der mit ungekochtem Kohl gefütterten Tiere nach bzw. 140 und 143 Tagen, das erstere ohne makroskopische Veränderungen; mikroskopisch wurde es nicht untersucht; das letztere Tier zeigte eine andeutungsweise vorhandene Lockerung der Zähne, sonst aber weder makro- noch mikroskopische Zeichen eines Skorbuts. Das 3. dieser Tiere war noch am 228. Versuchstage am Leben und wurde nicht näher untersucht. — Die 3 mit bei 100° während $^1/_2$ Stunde gekochtem Kohl gefütterten Tiere gingen nach bzw. 78, 92 und 145 Tagen ein, das erstere mit verbreiteten skorbutischen Veränderungen, die 2 letzteren mit andeutungsweise gelockerten Zähnen, sonst aber ohne makro- und mikroskopische Zeichen der Krankheit. Schließlich erhielten 3 Tiere Kohl, welcher erst $^1/_2$ Stunde (im Dampfkochtopfe ohne Wasserzusatz) bei 100° und darauf $^1/_2$ Stunde bei 120° gekocht war; dieselben gingen nach bzw. 43, 46 und 47 Tagen ein, alle mit stark ausgesprochenem Skorbut.

Diese Versuche zeigen, daß ein Kochen bei 110° von der Dauer einer halben Stunde die antiskorbutischen Eigenschaften merkbar, wenn auch — in Betracht der langen Lebensdauer der zwei Tiere — nicht sehr stark schädigt, während dagegen ein Kochen von einer halben Stunde bei 100° und darauf von 1 Stunde bei 120° [1] den größeren Teil dieser Eigenschaften zerstört.

Wir fügen noch hinzu — was schon S. 57 erwähnt wurde —, daß der Kohl in diesen Versuchen in Erlenmeyerschen Kolben ohne Wasserzusatz gekocht wurde; die kleine Menge des Kohlsaftes, welche während des Kochens auf den Boden der Kolben aussickerte, wurde mit dem Kohl verfüttert und von den Tieren mit Begierde aufgeleckt. Wegen der Einwände, welche gegen diese Versuche erhoben sind, kommen wir noch später (S. 87) auf diesen Punkt zurück.

3. Über Heilung des experimentellen Skorbuts mittels frischer Vegetabilien.

Wie aus dem vorigen Abschnitte A und der Tabelle II hervorgeht, starben 18 der 20 Meerschweinchen, die wir mit Hafer und Wasser ohne Zulage eines antiskorbutischen Nahrungsmittels gefüttert haben, innerhalb 30 Tage, während zwei derselben nach bzw. 17 und 19 Tagen getötet wurden. Alle 20 Tiere zeigten mehr weniger verbreitete skorbutische Veränderungen, jedoch mit der Ausnahme, daß bei einem nach 20 Tagen verendeten Tiere nur eine Lockerung der Zähne vorhanden war.

[1] In den Konservenfabriken kocht man Fleisch mit Gemüse in der Weise, daß man erst einige Zeit (meistens etwa 1 Stunde) bei 100° und dann 1 Stunde bei etwa 120° kocht.



Tabelle IV. A.

Versuche mit sogen. „antiskorbutischen“ Vegetabilien als Zugabe zu Hafer, Weiß- oder Roggenbrot mit Hefe gebacken, und Reis.

Rohe antiskorbutische Vegetabilien.

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbut. Veränderung des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen			Anmerkungen
	i. Tagen	in grm		Rippen-epiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	
Hafer, Wasser	204	335—370	—	—	—	12—, 3+	2 —	2 —	Hierzu kommen die 6 Tiere der Tab. IV, B2, welche mit Weißbrot u. je 30 grm rohem Weißkohl gefüttert waren. 2 von ihnen waren nach bzw. 228 u. 299 Tagen am Leben u. wurden nicht näher untersucht. Die übrigen starben oder wurden getötet nach 140—153 Tagen, das eine mit andeutungsweise gelockerten Zähnen; sonst waren aber bei keinem der 4 Tiere skorbutische Symptome nachweisbar.
und	208	325—460	—	—	—	11 —	2 —	2 —	
30 grm roher	70 (Phlegm.)	345—430	—	—	—	20 —	2 —	2 —	
Weißkohl	100 (Pleuritis)	320—275	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
pro Tier	103 (getötet)	330—447	—	—	—	18 —	2 —	2 —	
und Tag.	103 (getötet)	305—475	—	—	—	18 —	2 —	2 —	
Weißbrot, mit Hefe	46	475—315	—	1 +	—	1 +, 5 —	1 —	1 —	
gebacken, und	85	455—390	—	—	—	8 —	1 —	1 —	
10 grm roher Weißkohl	109 (Abszeß)	485—320	—	—	—	9 —	1 —	1 —	
pro Tier und Tag.	113 (Abszeß)	485—455	—	—	—	7 —	1 —	1 —	
Wie die vorigen,	33*	505—350	—	—	—	2 —	1 —	1 —	Von jedem der mit * bezeichneten Tiere wurde auch das obere Ende eines Os humeri, u. zwar mit negativem Resultate untersucht. Die S. 34 Anhang besprochenen Tiere, welche mit Reisgraupen ohne Zulage gefüttert wurden und nach 8 Tagen, z. T. mit skorbut. Knochenveränderungen verendeten, hatten am Anfang des Versuches ein Gewicht von bzw. 795, 805, 835 und 840 grm. (Die 2 übrigen der daselbst erwähnten Tiere hatten beide ein
aber 15 grm **Weißkohl**	43*	620—455	—	—	—	3 —, 2 +	1 —	1 —	
pro Tier und Tag.	105	495—400	—	—	—	6 —	1 —	1 —	
Rohe **Reisgraupen**	28*	630—400	+ (Andeut.)	—	—	6 —	1 —	1 —	
(„geschälter“ Reis),	40	675—400	+ (Andeut.)	—	+ (Muskul. d. rechten Oberschenkels)	4 —	1 —	1 —	
Wasser und 10 grm **Weißkohl** pro Tier und Tag.	61	685—395	—	—	—	6 —	1 —	1 —	

Hafer, Wasser und 30 grm rohe **Löwenzahnblätter** pro Tier und Tag.	90	510—590	—	—	—	9 —	2 —	2 —	
	136 (getötet)	390—640	—	—	—	15 —	2 —	2 —	
	136 (getötet)	365—360	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	136 (getötet)	335—550	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
	136 (getötet)	400—570	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
Hafer, Wasser und 30 grm **rohe Karotten** pro Tier und Tag.	56	280—230	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	61	290—250	—	—	—	10 —	2 —	2 —	
	71	330—330	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
	79	385—205	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	113 (getötet)	370—450	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	188 (getötet)	285—255	—	—	—	11 —	2 —	2 —	
	188 (getötet)	380—670	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
	lebt nach 200 Tagen	380—590	—	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	
Roggenbrot (mit Hefe gebacken) und 30 grm **rohe Karotten** pro Tier und Tag.	50	390—255	+	—	—	13—, 2+	2 —	1—, 1+ (Andeut.)	In den röhrenförmigen Knochen waren die nachweisbaren skorbutischen Veränderungen überall nur andeutungsweise vorhanden.
	90 (getötet)	325—425	—	—	—	14—, 2+	2 + (Andeut.)	1—, 1+ (Andeut.)	
	90 (getötet)	335—420	—	—	—	15—, 1+ (Andeut.)	1—, 1+ (Andeut.)	2 —	
Hafer, Wasser und 30 grm roher **Sauerampfer** pro Tier und Tag.	56	360—150	—	—	—	12 —	2 —	2 —	Diese Versuche sind vom Brigadearzt Dr. Reichborn-Kjennerud ausgeführt. Sie wurden zu einer Jahreszeit angestellt, während welcher frischer Sauerampfer nicht mehr wie 73 Tage zu haben war.
	71 (getötet)	330—470	—	—	—	14 —	2 —	2 —	
	72 (getötet)	330—330	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
	73 (getötet)	345—490	—	—	—	15 —	2 —	2 —	
Hafer, Wasser und 15 grm roher **Salat** pro Tier und Tag. (Siehe Anmerkung.)	102	350—255	+ (Andeut.)	—	—	14 —	2 —	2 —	Während der ersten ca. 2 Monate erhielten die Tiere Endivien-, später Kopfsalat. Die Versuche sind von Dr. Fürst ausgeführt.
	208 (getötet)	300—350	—	—	—	19—, 1+ (Andeut.)	2 —	2 —	
	212 (getötet)	350—390	—	—	—	16 —	2 —	2 —	

Tabelle IV. A. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres i. Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbut. Veränderung des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Anmerkungen
Hafer, Wasser	52	350—310	—	—	—	16 —	2 —	2 —	Die Versuche sind von Dr. Fürst angestellt. Nach 75 Tagen waren keine frischen Beeren mehr zu haben.
und 30 grm frische	68	355—260	+ (Andeut.)	—	—	18 —	2 —	2 —	
„**Multebeeren**“ (Rubus chamaemorus)	75 (getötet)	345—355	—	—	—	21 —	2 —	2 —	
pro Tier und Tag.	75 (getötet)	370—380	—	—	—	20 —	2 —	2 —	
Hafer, Wasser	27	312—165	+	1 +	—	18 —	2 —	2 —	Obwohl den Tieren viele Male täglich frisch geschnittene Kartoffelscheiben gereicht wurden, wollten sie nur eben an denselben nagen.
und **rohe Kartoffeln**;	58	321—187	+	—	1 +	23—, 1+	2 —	2 —	
siehe Anmerkung.	64 (getötet)	345—327	—	—	—	18 —	2 —	2 —	
Roggenbrot, mit Hefe	39* (Pneum.)	410—307	—	—	—	6 —	1 —	1 —	Von dem mit * bezeichneten Tier wurde auch — mit negativem Resultat — das obere Ende eines Os humeri untersucht.
gebacken,	51 (Pneum.)	440—335	+ (Andeut.)	—	—	2 —	1 —	1 —	
und 30 grm **roher Apfel**	52	410—320	+ (Andeut.)	—	—	1—, 5+	1 —	1 —	
pro Tier und Tag.	lebt nach 87 Tagen	450—465	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	
Hafer, Wasser	30	360—250	+ (Andeut.)	—	—	17—, 1+	2 —	2 —	
und	30	325—210	+ (Andeut.)	—	—	15—, 1 ?	2 —	2 —	
30 grm **rohe Bananen**	31	360—255	+ (Andeut.)	—	—	16—, 2+	2 —	2 —	
pro Tier und Tag.	55	345—240	+	—	—	10—, 5+	1—, 1+	2 —	

Gekochte antiskorbutische Vegetabilien.

1. Bei 100° gekochte Vegetabilien.

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres i. Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbut. Veränderung des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Anmerkungen
Hafer, Wasser und 30 grm **Weißkohl** pro Tier und Tag, in $^1/_2$ % Salzwasser während 1 Stunde gekocht.	71	348—340	+	3 +	—	10+, 10—	2 —	2 —	Hierzu kommen die unter Tab. IV, B., 2. aufgeführten 6 Tiere, welche mit Weißbrot und je 30 grm im Dampfkochtopf ohne Wasserzusatz während $^1/_2$ Std. gekochten Kohl gefüttert wurden. 3 dieser Tiere wurden nach 153 Tagen getötet u. zeigten keine Spuren der Erkrankung, 3 starben nach bzw. 78, 92 u. 145 Tagen, das erstere mit ausgesprochenem Skorbut, die 2 letzteren mit andeutungsweise gelockerten Zähnen, aber sonst ohne nachweisbare Spuren der Krankheit.
	91 (getötet)	347—319	—	—	—	20—, 2+	2 —	2 —	
	91 (getötet)	381—381	—	—	—	18—, 3+	2 —	2 —	
	91 (getötet)	356—376	—	—	—	19 —	2 —	2 —	
	91 (getötet)	321—344	—	—	—	20—, 1+	1 + (Andeut.) 1 —	2 —	
Hafer, Wasser und 30 grm **Karotten** in Leitungswasser während 1 Stunde gekocht.	30	354—222	+	10 +	—	12+, 2—	2 +	2 —	
	30	361—236	+ (Andeut.)	5 +	2 +	18+, 4—	2 +	2 +	
	34	350—212	+ (Andeut.)	6 +	2 +	4+, 12—	1 ?, 1 ?	1 ?, 1—	
	36	339—201	+ (Andeut.)	—	—	3+, 15—	1+, 1—	2 —	
Wie die vorigen, aber die **Karotten** waren 1 Std. in $^1/_2$ % Salzwasser gekocht	31	347—215	+	10 +	2 +	18+, 1—	2 +	1+, 1—	
	32	378—208	+	14 +	2 +	16+, 1—	2 +	2 +	
	47	357—203	+	16 +	2 +	22+, 1—	2 +	1+, 1—	
	48	358—193	+	15 +	2 +	17 +	2 +	2 +	
Wie die vorigen, aber die **Karotten** waren nur $^1/_2$ Std. in Salzwasser ($^1/_2$ %) gekocht.	63	410—184	+	8 +	—	15 —	2 —	2 —	
	76	406—260	—	6 +	1 +	17 —	2 —	2 —	
	97	412—245	+	6 +	1 +	3+, 12—	1 + (Andeut.) 1 —	1 + (Andeut.) 1 —	

Tabelle IV. B. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres i. Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippenepiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbut. Veränderung des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Anmerkungen
Wie die vorigen, aber jedes Tier erhielt täglich 60 grm **Karotten**, während $^1/_2$ Stunde in $^1/_2$ % Salzwasser gekocht.	86	333—552	—	—	—	17 —	2 —	2 —	Von jedem der 2 mit * bezeichneten Tiere wurden außerdem 2 Humeri untersucht, und zwar waren in allen Knochen skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes andeutungsweise vorhanden.
	98 (getötet)	323—553	—	—	—	9 + (Andeut.) 10 —	1 + (Andeut.) 1 —	2 +* (Andeut.)	
	98 (getötet)	388—528	—	—	—	20+, 2—	2 + (Andeut.)	2 +* (Andeut.)	
	98 (getötet)	361—403	—	alle +	2 +	11+, 10—	1 +	1 + (Andeut.)	
Hafer, Wasser und 30 grm **Blumenkohl** pro Tier und Tag; $^1/_2$ % Salzwasser; Kochzeit 1 Stunde.	34	382—208	+	4 +	2 +	10+, 6—	1+, 1—	2 —	
	43	387—217	+	—	—	3+, 13—	2 —	2 —	
	46	333—264	+	12 +	1 +	10+, 3—	1+, 1—	2 —	
Wie die vorigen, aber der Blumenkohl wurde nur $^1/_2$ Std. gekocht.	53	375—295	+ (Andeut.)	—	—	2+, 15—	2 —	2 —	
	82	380—317	—	—	—	3+, 14—	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber jedes Tier erhielt täglich **60 grm Blumenkohl**; Kochzeit $^1/_2$ Std.	82	350—276	+ (Andeut.)	—	—	20 —	2 —	2 —	
	90 (getötet)	357—536	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
	90 (getötet)	353—469	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	90 (getötet)	335—347	—	—	—	13 —	2 —	2 —	
Hafer, Wasser und 30 grm **Löwenzahnblätter** pro Tier und Tag; $^1/_2$ % Salzwasser; Kochzeit $^1/_2$ Std. [illegible]	35	342—224	+	8 +	2 +	12+, 4—	2 +	2 +	
	35	362—193	+	alle +	2 +	17 +	2 +	2 —	
	36 (getötet)	346—238	+	11 +	2 +	11+, 1—	2 +	2 —	
	36	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	

[illegible] 30 grm Löwenzahnblätter pro Tier und Tag; im Dampfkochtopf nach Vertreibung der Luft bei 100° gekocht; Kochzeit 1/2 Stunde.	41	350—201	—	8 +	2 +	16+, 1—	2 +	2 —	
	45	331—186	—	6 +	2 +	8+, 5—	2 +	1+, 1—	
	46	348—178	—	7 +	2 +	12+, 1—	2 —	1+, 1—	
	75	344—195	+	11 +	2 +	13 +	2 +	2 —	
Hafer, Wasser und 60 grm **Löwenzahnblätter** pro Tier und Tag; 1/2 % Salzwasser; Kochzeit 1/2 Stunde.	61	320—209	+	21 +	2 +	16 +	2 +	1+, 1—	
	63	343—224	+	alle +	2 +	13 +	2 +	2 +	
	73	304—217	+	16 +	2 +	9+, 8—	1+, 1—	1+, 1—	
	84	338—242	+	9 +	2 +	13+, 3—	2 —	2 +	
Hafer, Wasser u. 20 grm gezuckerte, 1/4–1/2 Std. bei 100° gekochte und dann etwa 3 Monate bei Zimmertemp. aufbewahrte **Multebeeren** (S. 50) pro Tier u. Tag.	34	310—195	—	—	—	20 —	2 —	2 —	Diese Versuche sind von Dr. V. Fürst im hygienischen Institute ausgeführt.
	47	360—255	+ (Andeut.)	—	—	1+, 16—	2 —	2 —	
	169	335—270	—	—	—	21 —	2 —	2 —	
	176 (getötet)	340—395	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
Roggenbrot (mit Hefe gebacken) u. gekochte **frische Kartoffeln.** Kochdauer ca. 1/2 Std. (Siehe Anmerkung.)	23	550—410	—	—	—	3 —	1 —	1 —	Das erste der Kartoffeltiere erhielt 5 Teile Brot und 4 Teile Kartoffeln, die 3 letzten Tiere gleiche Teile von beiden Nahrungsmitteln. Das Kochen geschah in Salzwasser der in den Haushaltungen üblichen Konzentration; der Salzgehalt wurde aber nicht näher bestimmt. Bei jedem der 2 letzten Tiere war auch eine petechiale Blutung in der Haut des einen Unterschenkels vorhanden. Die Versuche wurden zu einer Zeit ausgeführt, als wir noch nicht gewohnt waren von jedem Tiere eine größere Anzahl Knochen zu untersuchen.
	36	475—340	+ (Andeut.)	—	—	1+, 5—	1 —	1 —	
	48	580—390	—	1 +	—	1+, 3—	1 —	1 —	
	63	515—365	+ (Andeut.)	2 +	—	4 —	1 —	1 —	
Hafer, Wasser und 30 grm gewöhnl. **weiße Rüben** pro Tier und Tag. 1/2 % Salzwasser; Kochzeit 1 Stunde.	49	321—250	+ (Andeut.)	—	2 + (Andeut.)	1+, 19—	1 + (Andeut.) 1 —	2 —	
	52	317—214	—	4 +	2 +	4+, 11—	2 —	2 —	
	62	306—220	—	—	—	1+, 12—	2 —	2 —	
	71 (getötet)	309—260	+	2 +	1 + (Andeut.)	5+, 12—	2 —	2 —	
Hafer, Wasser und 30 grm **Kohlrabi** pro Tier und Tag; 1/2 % Salzwasser; Kochzeit 1 Stunde.	30	378—253	—	—	—	3+, 9—	2 —	2 —	
	41	389—246	+ (Andeut.)	—	1 + (Andeut.)	14 +	2 +	2 —	
	76	407—225	—	—	—	3+, 20—	2 —	2 —	



Tabelle IV. B. (Fortsetzung.)

2. Bei 110° bzw. 120° gekochte antiskorbutische Vegetabilien.

Das Kochen geschah ohne Zusatz von Wasser bzw. Salzwasser im Autoklaven. Die Kontrollversuche wurden mit entsprechenden Mengen desselben Weißkohls angestellt, und zwar wurde derselbe teils roh, teils im Dampfkochtopf bei 100° gekocht verfüttert. Sowohl im Autoklaven wie im Dampfkochtopf wurde der Kohl in Erlenmeyerschen Kolben gekocht und wurde den Tieren mit der aus demselben herausgesickerten geringen Menge Flüssigkeit gereicht. (Die erste Versuchsreihe wurde im Jahre 1906, die zweite im Jahre 1907 angestellt.)

[illegible] (mit Hefe gebacken) u. 30 grm Weißkohl pro Tier u. Tag.

Versuchsreihe	Nahrungsmittel	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippenepiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Ob. Enden der Tibiae	Unt. Enden der Femora	Anmerkungen
1. Versuchsreihe (1906).	Roher Kohl.	105 (getötet)	345—330	—	—	—	2 —	1 —	1 —	
		153 („)	350—540	—	—	—	einige —	1 —	1 —	
		lebt nach 299 Tagen	350—420	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	
	Kohl, 1/2 Std. bei 100° gekocht.	153 (getötet)	330—440	—	—	—	mehrere —	1 —	1 —	
		153 („)	400—485	—	—	—	mehrere —	1 —	1 —	
		153 („)	440—540	—	—	—	mehrere —	1 —	1 —	
	Kohl, 1/2 Std. bei 110° gekocht.	47	415—260	—	nicht unters.	—	2 +	1 +	1 +	
		115	325—325	+	mehrere +	1 +	mehrere +	1 +	nicht unters.	
		125	440—395	+	mehrere +	2 +	mehrere +	1 +	1 +	
2. Versuchsreihe (1907).	Roher Kohl.	140	360—310	—	—	—	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	
		143	340—325	+ (Andeutung)	—	—	15 —	1 —	1 —	
		lebt nach 288 Tagen	355—475	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	
	Kohl, 1/2 Std. bei 100° gekocht.	78	350—270	+	alle +	2 +	9 +	1 +	1 —	
		92	380—290	+ (Andeutung)	—	—	16 —	1 —	1 —	
		145	330—320	+ (Andeutung)	—	—	14 —	1 —	1 —	
	Kohl, 1/2 Std. bei 100° u. dann 1 Std. bei 120° gekocht.	48	350—200	+	—	1 +	1 —, 9 +	1 +	nicht unters.	
		46	380—220	+	einige +	2 +	5 —, 1 +	1 +	1 —	
		47	[illegible]	+	14 +	2 +	1 —, 4 +	1 +	1 +	

Um uns über die Möglichkeit einer Heilung der Krankheit zu orientieren, haben wir mit fünf Tieren folgenden Versuch angestellt. Wir gaben ihnen erst während 19 Tage nur Wasser und Hafer. Vom 19. Tage an erhielten sie eine Zulage von so viel frischem, ungekochten Weißkohl, wie sie fressen wollten. Nach weiteren 1 bis 3 Wochen wurde der Kohl durch frische, ungekochte Karotten ersetzt. Obwohl wir früher (S. 34) einen Versuch erwähnt haben, in welchem die skorbutischen Knochenveränderungen bei allen vier gefütterten Tieren schon 15 Tage nach Anfang der Haferfütterung nachweisbar waren, lebten die hier besprochenen fünf Tiere während Monate. Zwei von ihnen wurden getötet und ihre Untersuchung ergab ein völlig negatives Resultat.

Diese 2 Tiere wurden nach einer Lebensdauer von 130 Tagen untersucht. Lockerung der Zähne und Blutungen fehlten. Von jedem wurden 17 bis 18 Rippen, 2 Tibiae und 2 Femora mikroskopisch untersucht, ohne daß irgend eine skorbutische Erkrankung nachweisbar war. Als die Fütterung mit Kohl anfing, war ihr Gewicht von bzw. 465 und 455 auf bzw. 455 und 390 grm herabgegangen; als sie getötet wurden, war es nach und nach wieder auf bzw. 720 und 610 grm gestiegen. Von den 3 übrigen Tieren waren die 2 91, das 3. 112 Tage nach Anfang des Versuches noch am Leben. Als die Fütterung mit Kohl anfing, war ihr Gewicht von bzw. 350, 320 und 525 grm auf bzw. 285, 240 und 505 grm gesunken, um am Ende des Versuchs wieder auf bzw. 575, 520 und 840 grm zu steigen. Diese 3 Tiere wurden nicht näher untersucht.

4. Fütterungsversuche mit getrockneten antiskorbutischen Vegetabilien.

Wie wir früher (S. 45 u. 46) besprochen haben, hat man beobachtet, daß die sogenannten antiskorbutischen Vegetabilien ihren Einfluß auf den menschlichen Skorbut verlieren, wenn sie getrocknet werden. Dies bezieht sich sowohl auf Kartoffeln wie auf andere Gemüse. Wir haben deshalb untersucht, ob auch diese Beobachtung mit dem Tierversuche übereinstimmt.

Wir verwendeten für diesen Zweck Kartoffeln, Karotten, Löwenzahnblätter und Weißkohl, welche Nahrungsmittel etwa 8 bis 14 Tage im Brutschrank bei 37° getrocknet wurden. Zum Teil trockneten wir sie auch bei etwa 30° im luftleeren Raum. In den meisten Versuchen wurden sie dann in offenen oder — in einigen Fällen — geschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Jedoch haben wir, wie wir sehen werden, bisweilen Weißkohl verwendet, welcher nach dem Trocknen in offenen Gefäßen im Brutkasten stehen blieb.



a) Versuche mit getrockneten Kartoffeln.

Wir haben früher (S. 50) erwähnt, daß Meerschweinchen frische ungekochte Kartoffeln fast ganz verweigern. Dasselbe wiederholt sich auch, wenn man ihnen getrocknete ungekochte Kartoffeln reicht.

Wir haben deshalb die getrockneten Kartoffeln kochen müssen. Dies geschah in Salzwasser der in den Haushaltungen üblichen Stärke. In der überwiegenden Anzahl der Versuche erhielten die Tiere keine andere Nahrung. Als Kontrolle dienten Meerschweinchen, welche ausschließlich mit frischen, in entsprechender Weise gekochten Kartoffeln gefüttert wurden. Das Kochen dauerte in beiden Fällen, bis die Kartoffeln gar waren, d. h. etwa eine halbe Stunde.

Unsere ersten Versuche umfaßten elf Tiere, welche gekochte frische, und zehn, welche gekochte getrocknete Kartoffeln erhielten.

Die ersteren starben nach etwa 2 bis 5 Monaten ohne Lockerung der Zähne oder Blutungen; auch wurden mikroskopisch keine skorbutischen Veränderungen des Knochensystems nachgewiesen. Von den letzteren 10 Tieren gingen 6 innerhalb 14 Tage ohne krankhafte Veränderungen spezieller Art ein. Die übrigen 4 Tiere verendeten dagegen nach bzw. 15, 20, 22 und 26 Tagen, das erstere ohne, die 3 letzteren mit Lockerung der Zähne. Ferner bestanden bei allen 4 Tieren Blutungen in der Umgebung einiger Rippenepiphysen bzw., bei einem derselben, auch in den Weichteilen um beide Kniegelenke, und bei allen waren mikroskopische skorbutische Veränderungen in den untersuchten Rippen, nicht aber in den Röhrenknochen nachweisbar.

Wie man sieht, stimmt dies Ergebnis ganz mit den soeben erwähnten epidemiologischen Erfahrungen überein. Wir verwendeten bei diesen Versuchen getrocknete Kartoffeln der in den Schiffshandlungen käuflichen Art. Diese werden in den Fabriken meistens so dargestellt, daß man die frischen Kartoffeln in kleinere Stücke (meistens Scheiben) zerlegt und die letzteren vor dem Trocknen eine kurze Zeit in verdünnter Schwefel- oder Salzsäure kocht. Sonst erhält man ein graues Produkt von unappetitlichem Aussehen und Geschmack.

Diese Säurebehandlung hat Prof. Torup[1] in Christiania und Sir Almroth Wright[2] in London dazu veranlaßt anzunehmen, daß die mit den getrockneten Kartoffeln gefütterten Tiere in der Tat an einer Säurevergiftung, einer Azidose verendeten, um so mehr, als man sich leicht vorstellen könne, daß auch das für die Versuche im 1. Abschnitte dieser

[1] Verhandlungen der medizin. Gesellschaft zu Christiania 1907. *Norsk Magazin for Laegevidenskaben.* 1907.

[2] *Transactions of the Epidemiol. Society of London.* 1907.



Arbeit verwendete Getreide, Brot usw. wegen seines Gehaltes an sauren Salzen eine Vergiftung dieser Art hervorrufen müsse. Wir werden auf diese Azidosetheorie im letzten Kapitel dieser Arbeit näher eingehen. Was ihre Anwendbarkeit auf die getrockneten Kartoffeln betrifft, sei folgendes hervorgehoben.

Erstens reagierte die Asche der von uns verwendeten getrockneten Kartoffeln trotz der besagten Säurebehandlung stark alkalisch; d. h. die Säure konnte nur ganz oberflächlich auf dieselben eingewirkt haben.

Zweitens haben wir nach und nach neue Fütterungsversuche mit getrockneten Kartoffeln angestellt, und zwar haben wir die letzteren zum Teil selbst, im hygienischen Institute, ohne vorausgehende Säurebehandlung getrocknet.

Für diesen Zweck trockneten wir die Kartoffeln teils an der Luft bei 37° C. Hierdurch erhielten sie die oben besprochene graue Farbe und wurden, wenn man die Tiere ausschließlich mit ihnen fütterte, von denselben fast ganz verweigert. Dagegen fraßen sie die Kartoffeln, wenn wir ihnen eine tägliche Zugabe von je 5 grm bei 110° während $^1/_2$ Stunde gekochter Löwenzahn- oder Weißkohlblätter reichten (wie Seite 62 bis 63 besprochen, wird hierdurch die antiskorbutische Wirkung herabgesetzt). Teils trockneten wir die Kartoffeln im luftleeren Raume bei etwa 30° C. Mittels dieses Verfahrens erreicht man, daß die Farbe der Kartoffeln heller, bisweilen sogar schneeweiß wird. Auch schmecken diese Kartoffeln gut und werden von den Tieren ohne Zulage gefressen. Nach dem Trocknen wurden die Kartoffeln etwa 2 bis 3 Monate in offenen bzw. (was die im luftleeren Raume getrockneten anbelangt) in geschlossenen Gefäßen aufbewahrt, um dann vor der Fütterung etwa 10 bis 12 Stunden in Wasser aufgeweicht und etwa $^1/_2$ Stunde in Salzwasser gekocht zu werden.

Als Kontrolle dienten neue Versuchsreihen mit getrockneten frischen Kartoffeln. Wir haben uns um so mehr dazu veranlaßt gesehen, auch diese Versuche zu wiederholen, weil die soeben besprochenen Fütterungen dieser Art zu den ersten von uns angestellten Versuchen gehören, d. h. zu einer Zeit ausgeführt wurden, als wir uns noch mit der mikroskopischen Untersuchung einer geringen Anzahl Knochen begnügten. Mit Rücksicht auf die S. 60 besprochene Erfahrung, daß die skorbuterregende Wirkung, welche Roggenbrot auf Meerschweinchen ausübt, nur in verhältnismäßig bescheidenem Maßstabe von einer Zulage von gekochten, frischen Kartoffeln beeinflußt wird, war es deshalb nicht ganz ausgeschlossen, daß selbst eine ausschließliche Fütterung mit Kartoffeln dieser Art bei einigen Tieren kleine Spuren der Krankheit hervorrufen könnte.

Die Einzelheiten dieser neuen Versuche sind in der Tabelle V A u. B mitgeteilt. Aus derselben geht auf der einen Seite hervor, daß die mit frischen, gekochten Kartoffeln gefütterten Tiere dies Mal durchgehend nicht so lange wie in den vorigen Versuchen am Leben blieben.

Statt 2 bis 5 lebten sie nämlich dies Mal nur etwa 1 bis 4 Monate. Ferner zeigt die Tabelle im Gegensatze zu den vorigen Versuchen, daß auch eine ausschließliche Fütterung mit frischen gekochten Kartoffeln bisweilen beim Meerschweinchen gewisse, wenn auch sehr geringfügige skorbutische Veränderungen hervorrufen kann.

Zwar waren bei keinem der 17 Versuchstiere Blutungen vorhanden. Aber bei einem, nach 127 Tagen verendeten, Tiere bestand eine Lockerung der Zähne und bei 5 Tieren zeigten 1 bis 4 der 14 bis 17 untersuchten Rippen mikroskopisch die üblichen typischen Veränderungen. Hierzu kommt noch ein Tier, bei welchem in der einen oberen Tibiaepiphyse, und eins, bei welchem sowohl in beiden oberen Tibia- wie in beiden unteren Femurepiphysen mikroskopisch kleine Fleckchen nachweisbar waren, in welchen die lymphoiden Zellen etwas weniger gedrängt wie normal auftraten, ohne daß indessen ein retikuläres Gewebe oder Stern- bzw. Spindelzellen vorhanden waren.

Wir deuten diese an und für sich rudimentären Vorkommnisse so, daß die am Schlusse dieser Arbeit zu besprechenden antiskorbutischen Stoffe in frischen gekochten Kartoffeln in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden sind. Wenn dieselben dennoch für den Bedarf des Menschen ausreichen, während selbst eine ausschließliche Fütterung mit gekochten frischen Kartoffeln eine, wenn auch nur andeutungsweise auftretende skorbutische Erkrankung beim Meerschweinchen hervorrufen kann, sehen wir in dieser Tatsache einen neuen Beweis für die früher (S. 54 u. 61) geäußerte Anschauung, daß das Meerschweinchen ein für den Skorbut besonders empfängliches Tier ist.

Auf der anderen Seite erhellt indessen auch aus der Tabelle V, daß die Fütterungen mit getrockneten gekochten Kartoffeln zu Ergebnissen ganz anderer Art führten.

Alle 19 Versuchstiere zeigten eine Lockerung der Zähne. Von den 9 mit käuflichen Kartoffeln gefütterten Tieren starben ferner 5 nach 17 bis 30, 4 nach 45 bis 49 Tagen. 5 von ihnen zeigten Blutungen in der Umgebung der Rippenepiphysen, 4 um beide und 1 um das eine Kniegelenk; hierzu kommt noch ein Tier, bei welchem zwar keine Blutungen der letzteren Art, aber Blutungen in der Muskulatur beider Oberschenkel auftraten. Mit Ausnahme eines nach 17 Tagen verendeten Tieres waren ferner bei allen diesen Meerschweinchen skorbutische Veränderungen des Knochensystems mikroskopisch nachweisbar. Zwar waren dieselben meistens nicht sehr verbreitet, waren aber im Gegensatze zu den mit frischen Kartoffeln gefütterten Tieren öfters auch in den Röhrenknochen ausgesprochen.

Ein ähnliches Resultat ergaben die Versuche mit den Kartoffeln, die ohne vorhergehende Säurebehandlung im Institut getrocknet waren. Unangesehen, ob sie an der Luft oder im Vakuum getrocknet waren, führten sie bei 8 der 10 Versuchstiere den Tod innerhalb 26 Tage herbei. (Das 9. Tier wurde am 18. und das 10. am 30. Tage getötet.) Wenn auch merkbar seltener wie bei den vorigen traten ferner auch bei



Tabelle Va und b.

Fütterungsversuche mit frischen und getrockneten gekochten Kartoffeln.

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

a) Frische gekochte Kartoffeln.

Lebensdauer des Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Zähne	Blutungen in Anzahl: Rippen-epiphys.	Blutungen in Anzahl: Knie-gelenke	Skorbut. Veränderungen in Anzahl mikroskop. untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden d. Tibiae	Untere Enden d. Femora
22	375—240	—	—	—	22 —	2 —	2 —
37	320—275	—	—	—	16 —	2 —	2 —
42	365—280	—	—	—	19 —	2 —	2 —
48	330—235	—	—	—	16 —	2 —	2 —
48	310—215	—	—	—	16 —	2 —	2 —
48	320—245	—	—	—	15 —	1—, 1?	2 —
53	330—245	—	—	—	11 —	2 —	2 ?
53	385—220	—	—	—	14—, 3+	2 —	2 —
60	410—280	—	—	—	16 —	2 —	2 —
72	295—270	—	—	—	16 —	2 —	2 —
74	430—280	—	—	—	20 —	2 —	2 —
79	395—310	—	—	—	18 —	2 —	2 —
95	310—275	—	—	—	12—, 4+	2 —	2 —
100	305—240	—	—	—	14—, 3+	2 —	2 —
107	305—250	—	—	—	11—, 3+	2 —	2 —
113	300—270	—	—	—	15—, 1+	2 —	2 —
127	295—250	+	—	—	13 —	2 —	2 —

b) Getrocknete gekochte Kartoffeln.

	Lebensdauer des Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Zähne	Blutungen in Anzahl: Rippen-epiphys.	Blutungen in Anzahl: Knie-gelenke	Skorbut. Veränderungen in Anzahl mikroskop. untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden d. Tibiae	Untere Enden d. Femora
Käufliche getrocknete Kartoffeln.	17	312—225	+	—	—	17 —	2 —	2 —
	18	355—265	+	—	—	13—, 1+	2 —	2 —
	21	342—198	+	1 +	—	13—, 3+	2 +	2 —
	27	313—187	+	5 +	2 +	6—, 7+	2 —	2 +
	30	376—310	+	alle+	2 +	1—, 10+	2 +	2 —
	45	304—203	+	3 +	2 +	7—, 12+	2 —	2 —
	45	329—246	+	9 +	1 +	16—, 1+	2 +	2 —
	47	322—253	+	—	2 +	13 —	2 +	1 —
	49	330—249	+	1 +	—[1]	14—, 3+	1+, 1—	1+, 1—
Im Institute getrockn. Kartoffeln. Im Brutschrank getrocknet, Zulage pro Tier u. Tag von 5 grm bei 110° gekochtem Löwenzahn	25	410—245	+	alle+	—	6 +	1 + (wenig)	nicht unters.
	30 (getötet)	410—200	+	12 +	2 +	6—, 6+	1 +	1 +
Im Institute getrockn. Kartoffeln. Im Brutschrank getrocknet, Zulage pro Tier u. Tag von 5 grm bei 110° gekochtem Kohl	19	350—250	+	—	—	15 —	2 —	2 —
	20	375—255	+	—	—	12—, 3+	2 +	2 —
	21	345—225	+	—	—	11—, 1+	2 +	2 —
Im Institute getrockn. Kartoffeln. Im Vakuum getrocknet.	18 (getötet)	305—255	+	—	—	1—, 14+	2 +	1 +
	19	305—290	+	—	—	12 —	2 +	1 +
	26	370—235	+	6 +	2 +	10 +	1—, 1+	2 +
	26	370—265	+	3 +	—	3—, 11+	2 —	2 +
	25	350—260	+	alle+	—	13 +	2 +	2 +

[1] Aber Blutungen in der Muskulatur beider Oberschenkel.

diesen Tieren Blutungen auf, nämlich bei 5 derselben in der Umgebung der Rippenepiphysen und bei 2 in den Weichteilen um beide Kniegelenke. (2 der ersteren und 3 der letzteren Tiere waren mit luft- bzw. vakuumgetrockneten Kartoffeln gefüttert.) Schließlich waren auch bei allen diesen Tieren mit einer Ausnahme skorbutische Veränderungen des Knochensystems nachweisbar, welcher Befund sich bei 7 Tieren auch auf die Röhrenknochen bezog. Wir fügen noch hinzu, daß bei einigen der mit getrockneten, nicht aber bei den mit frischen Kartoffeln gefütterten Tieren (perforierende) Geschwüre des Duodenums vorhanden waren. Siehe S. 6.

Weil u. a. die Erkrankung des Knochensystems nach einer einseitigen Fütterung mit Hafer (Tabelle II) durchgehend mehr verbreitet ist, möchten wir zufolge dieser Versuche keineswegs behaupten, daß gekochte getrocknete Kartoffeln jeder antiskorbutischen Eigenschaften entbehren. Jedenfalls zeigen aber diese Versuche aufs neue, daß die antiskorbutischen Eigenschaften getrockneter gekochter Kartoffeln um vieles schwächer als diejenigen der an und für sich nicht stark antiskorbutisch wirkenden gekochten frischen Kartoffeln sind.

Ferner zeigt die Tabelle V, daß zwar die Blutungen bei den mit käuflichen, d. h. säurebehandelten Kartoffeln gefütterten Tieren häufiger, daß aber ihre Lebensdauer zum Teil länger, und die Erkrankung ihrer Knochen durchgehend weniger verbreitet als bei denjenigen Tieren war, welche mit nicht säurebehandelten Kartoffeln gefüttert wurden. (Dies bezieht sich auch auf die Versuche mit den Kartoffeln, welche im luftleeren Raume getrocknet und ohne Zulage von Löwenzahn oder Kohl verfüttert wurden.)

Wir ziehen deshalb den Schluß, daß es nicht die Säurebehandlung ist, welche den geringen Wert der käuflichen getrockneten Kartoffeln als antiskorbutisches Nahrungmittel verursacht.

Dagegen kann man vom Standpunkte der Azidosetheorie vielleicht einen anderen Einwand gegen die erwähnten Versuche erheben. Nämlich, daß getrocknete Kartoffeln, wie dies auch in unseren Versuchen geschah, vor dem Kochen während mehrerer Stunden in Wasser aufgeweicht werden müssen. Hierdurch wird, wie wir uns selbst überzeugt haben, ein Teil der Salze, und zwar auch der alkalischen Salze, ausgelaugt. Um Fütterungsversuche mit getrockneten und frischen Kartoffeln unter gleichen Bedingungen auszuführen, kann man es deshalb vielleicht für nötig ansehen, die ersteren mit einer Zulage von dem Wasser, in welchem sie aufgeweicht waren, zu verfüttern.

Versuche dieser Art haben wir mit Kartoffeln nicht ausgeführt. Dagegen haben wir bei Ausführung der folgenden Versuche hierauf Rücksicht genommen.

b) Versuche mit getrockneten Karotten.

In diesen Versuchsreihen erhielt jedes Tier neben Wasser und so viel Hafer, wie es fressen wollte, täglich so viel getrocknete Karotten, wie 30 grm derselben im frischen Zustande entsprach. Die Karotten waren teils im Brutschranke bei 37° C, teils im luftleeren Raume bei etwa 30° getrocknet und waren dann teils in offenen, teils (was die im luftleeren Raume getrockneten Kartoffeln betrifft) in geschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Mit der Ausnahme von zwei Tieren erhielten alle diese Meerschweinchen Karotten, welche in dieser Weise etwa 3 Monate nach dem Trocknen aufbewahrt waren. Zwei Tiere erhielten sie jedoch während der ganzen Dauer des Versuches schon 4 bis 5 Tage, nachdem sie aus dem Brutschranke herausgenommen waren.

Von den letzteren zwei Versuchen abgesehen, umfassen diese Versuche 15 Meerschweinchen. 4 derselben erhielten die Karotten, nachdem diese erst während etwa 12 Stunden in Wasser aufgeweicht waren; 2 dieser 4 Tiere erhielten nur die aufgeweichten Karotten, während der durch dieselben nicht aufgesogene kleine Rest von Wasser mit den durch dasselbe ausgelaugten Salzen weggegossen wurde; die 2 anderen Tiere erhielten auch diesen Rest von Wasser. Für jedes von 6 Tieren wurden die Karotten so präpariert, daß sie etwa 12 Stunden vor der Fütterung in 40 bis 50 ccm einer $^1/_2$ prozentigen Lösung von Bicarb. natr. oder Citron. natr. aufgeweicht wurden; die Karotten wurden dann mit dem nicht aufgesogenen Rest der Lösung verfüttert. Schließlich erhielten 5 Tiere Karotten, welche ohne vorangehendes Aufweichen in einem Mörser möglichst fein zerkleinert waren. In letzterer Weise verfütterten wir auch die Karotten, welche schon 4 bis 5 Tage nach dem Trocknen verwendet wurden.

In allen Fällen fraßen bzw. tranken die Tiere die Karotten bzw. das Wasser oder die Lösungen bis zum letzten oder bis zu den Paar letzten Lebenstagen mit Begierde auf. Als Kontrolle dienten einerseits die öfters besprochenen 20 Tiere der Tabelle II, welche mit Hafer und Wasser ohne Zulage gefüttert wurden, und welche alle mit mehr weniger, meistens mit stark verbreiteten skorbutischen Veränderungen innerhalb 30 Tage verendeten oder (2 Tiere) getötet wurden. Andererseits dienten als Kontrolle die ebenfalls früher besprochenen Tiere der Tabelle IV A, welche mit Hafer nebst 30 grm frischer Kartoffeln pro Tier und Tag gefüttert wurden. Indem wir daran erinnern, daß die letzteren 8 Tiere nach bzw. 56, 61, 71, 79, 113, 188, 188 und 200 Tagen ohne jedes Zeichen eines Skorbuts verendeten bzw. getötet wurden oder noch am Leben waren, sei noch hervorgehoben, daß die Mehrzahl dieser wie ein erheblicher Teil der mit Hafer ohne Zulage angestellten Versuche mit den Fütterungen mit getrockneten Karotten parallel verliefen.

Aus der Tabelle VI A geht hervor, daß die 2 Tiere, welche jeden Tag Karotten erhielten, die nur 4 bis 5 Tage eingetrocknet gewesen waren, noch nach 153 Tagen am Leben waren. Obwohl sie nicht näher untersucht wurden, ist deshalb anzunehmen, daß ein Trocknen von ganz kurzer Dauer die präventiven Eigenschaften der Karotten nicht schädigt.



Anders dagegen verhielten sich die Karotten, welche während 3 Monate in getrocknetem Zustande aufbewahrt worden waren. Aus der Tabelle erhellt, daß etwa die Hälfte der damit gefütterten Tiere nach einigen und 20 bis einigen und 30 Tagen verendete. Die andere Hälfte ging nach etwa 50 Tagen — etwas mehr oder weniger — ein. Mit der Lebensdauer der mit Hafer ohne Zulage gefütterten Tiere der Tabelle II verglichen, zeigt die letztere Zahl (etwa 50 Tage), daß die getrockneten Karotten das Leben mehrerer Tiere verlängert haben. Kommt hierzu, daß bei 2 Tieren (welche zwar sonst schwer erkrankt waren) eine Lockerung der Zähne fehlte, war den getrockneten Karotten allerdings keineswegs jede präventive Eigenschaft abzusprechen. Ferner zeigt aber die Tabelle VIA, daß alle Versuchstiere mit Ausnahme eines nach 48 Tagen verendeten (bei welchem nur eine Lockerung der Zähne als skorbutisches Symptom vorhanden war) mikroskopisch mehr weniger, meistens aber stark verbreitete skorbutische Veränderungen zeigten. Und dies unangesehen, ob die Karotten an der Luft oder im luftleeren Raume getrocknet waren, ob sie nach dem Trocknen in offenen oder geschlossenen Gefäßen gestanden hatten, ob sie mit oder ohne ein vorhergehendes Aufweichen verfüttert wurden, und ob das Wasser bzw. die Lösung der alkalischen Salze, in welchem sie in mehreren Versuchen aufgeweicht waren, als Zulage gegeben wurde oder nicht.

Vergleichen wir diese Tiere mit den eben besprochenen, welche neben Hafer eine entsprechende Zulage frischer Karotten erhielten, ziehen wir aus diesen Versuchen den Schluß, daß getrocknete Karotten, welche einige Monate bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden sind, ihre ursprünglichen antiskorbutischen Eigenschaften, wenn auch nicht ganz, so doch in erheblicher Weise eingebüßt haben. Daß ferner diese Herabsetzung der antiskorbutischen Eigenschaften selbst durch einen Zusatz von alkalischen Salzen nicht neutralisiert wurde, scheint uns einen weiteren Haltepunkt für die Anschauung abzugeben, daß die Krankheit nicht als eine Azidose zu erklären ist.

c) Versuche mit getrockneten Löwenzahnblättern.

Die soeben erwähnten Resultate waren in unseren Versuchen mit getrockneten Löwenzahnblättern wenn möglich noch mehr ausgesprochen.

Auch von diesen erhielt jedes Tier neben Wasser und so viel Hafer, wie es fressen wollte, täglich eine Menge, welche 30 ^{grm} der frischen Blätter entsprach. In allem wurden 11 Tiere gefüttert. 4 derselben erhielten die Blätter, unmittelbar nachdem sie während etwa 8 Tage an der Luft im

Brutschranke bei 37° getrocknet waren. Die übrigen 7 Tiere wurden mit Blättern gefüttert, welche nach dem Trocknen im Brutschranke oder im luftleeren Raume (bei etwa 30° C) während 3 bis 6 Monate in offenen oder geschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden waren. Vor der Fütterung wurden die Blätter zerkleinert und trocken — ohne vorangehendes Aufweichen in Wasser — verfüttert. Diese letzteren Versuche gingen mit denjenigen parallel, welche mit Hafer und frischen Löwenzahnblättern angestellt wurden (vgl. Abschnitt 2, Kapitel 2, und Tabelle IVA).

Diese Versuche sind in der Tabelle VIB zusammengestellt. Aus derselben erhellt, daß alle 11 Tiere innerhalb 24 bis 34 Tagen verendeten. D. h. die Lebensdauer war höchstens um wenige Tage länger, als wenn Meerschweinchen mit Hafer ohne Zulage eines Antiskorbuticum gefüttert wurden (S. 77 und Tabelle II). Kommt hierzu, daß auch nicht das Auftreten der skorbutischen Symptome in auffallender Weise beeinflußt wurde, zeigt es sich also, daß die getrockneten Löwenzahnblätter fast jede antiskorbutische Eigenschaft verloren hatten, und daß dies im Gegensatze zu den Karotten schon unmittelbar nach dem Eintrocknen der Fall war.

d) Versuche mit getrocknetem Weißkohl.

Dieselben umfassen 2 untereinander verschiedene Arten Versuchsreihen.

Die erste Art bezieht sich auf Kohl, welcher nach dem Trocknen im Brutkasten während $^1/_2$ bis 1 Jahr in offnen oder geschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war.

Die Menge des verfütterten Kohls pro Tier und Tag entsprach 30 grm des frischen Nahrungsmittels. 12 Tiere erhielten Kohl, welcher an der Luft, d. h. im Brutschranke bei 37° C getrocknet war, und welcher trocken oder nach einem vorangehenden Aufweichen in Wasser von der Dauer $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde mit dem nicht aufgesogenen Rest des Wassers verfüttert wurde. 2 Tiere wurden mit Kohl gefüttert, welcher im luftleeren Raume getrocknet war; derselbe wurde vor der Fütterung während einiger Stunden in Wasser aufgeweicht und der nicht aufgesogene Rest des letzteren weggegossen.

Während dieser Versuche kam es wiederholt vor, daß die Tiere im Laufe der letzten 5 bis 6 Tage ihres Lebens eine wechselnde Menge des verfütterten Kohls liegen ließen. Dies bezieht sich auf die 4 ersten und 2 letzten Tiere der Tabelle VIb. Um dem Einwand zu begegnen, daß es vielleicht dieser Umstand sei, welcher die Krankheit herbeiführte, wurden in einem Versuche alle 4 Tiere am 21. Tage, d. h. 2 Tage nachdem sie angefangen hatten weniger von dem Kohl zu fressen, getötet. Dieser Versuch wurde mit Kohl ausgeführt, welcher nach dem Trocknen während eines halben Jahres in offenem Gefäße bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war. Parallel mit diesem Versuche ging ein 2., welcher mit einem 2. Teile

Tabelle VI.

Versuche mit getrockneten Karotten, Löwenzahn- und Weißkohlblättern.

Jedes Tier erhielt täglich eine 30 grm des betr. frischen Nahrungsmittels entsprechende Menge der getrockneten Karotten usw. Außerdem erhielten die Tiere Wasser und so viel Hafer, wie sie fressen wollten.

\+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

Art des getrockneten Nahrungsmittels	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Knie-gelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
A 1. Karotten, jeden Tag **4—5 Tage nach dem Trocknen verfüttert.**	lebt nach 153 Tagen	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.
	"	"	"	"	"	"	"	"
A 2. Karotten, nach dem Trocknen etwa 3 Monate bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann verfüttert. — An der Luft bei 37° (im Brutkasten) getrocknet. Nach dem Trocknen in offenem Gefäße aufbewahrt. — Aufgeweicht in Wasser. Der nicht aufgesogene Rest des letzteren wurde weggegossen.	32	405—205	+	alle +	1 +	11 +	1 +	1 —
	40	405—270	+	11 +	2 +	3 +, 3 —	1 +	1 —
Aufgeweicht in 1/2 % Lösung von Bic. natr. oder Citr. natr. Der nicht aufgesogene Rest der Lösung wurde mit den Karotten verfüttert. — Bic. natr.	26	300—225	—	5 +	1 +	12 +	2 +	1 +
	32	300—225	—	alle +	2 +	12 +	1 +	1 +
Citr. natr.	37	360—250	+	9 +	2 +	6 +, 5 —	2 +	2 +
	46	350—240	+	alle +	2 +	13 +	2 +	1 +
	46	345—225	+	5 +	2 +	18 +	2 +	2 —
	54	320—230	+	7 +	—	11 +, 4 —	2 +	2 —
Die trocknen Karotten wurden pulverisiert und ohne vorhergehendes Aufweichen verfüttert.	37	325—270	— aber Blutungen in der Pulpa der Vorderzähne	7 +	1 +	12 +	2 +	2 +
	48	380—280	+	—	—	14 —	2 —	2 —
	58	350—255	+	8 +	2 +	8 +, 12 —	2 +	2 +
Im luftleeren Raume bei ca. 30°) getrocknet und dann in geschlossenem Gefäße aufbewahrt. — Aufgeweicht in Wasser und mit dem nicht aufgesogenen Rest des letzteren verfüttert.	21	400—265	+	—	2 +	4 + (And.), 12 —	2 + (And.)	1 —
	50	365—265	+	10 +	1 + (punktförmig)	10 +, 3 —	1 +	1 +
Die trocknen Karotten wurden pulverisiert und ohne vorhergehendes Aufweichen verfüttert.	25	485—325	+	9 +	—	12 +, 2 —	1 —	1 —
	58	415—250	+	5 +	—	4 +, 11 —	1 +	1 —



B. Löwenzahnblätter.	An der Luft bei 37° (im Brutkasten) getrocknet, bei Zimmertmp. aufbewahrt.	34	390—287	+	alle +	2 +	15 +	2 +	2 +
	6 Monate in geschlossenem Gefäße bei Zimmertemperatur aufbewahrt.	24	358—195	+	7 +	—	7 +, 6 —	1 +, 1 —	2 +
		26	413—204	+	3 +	1 +	16 +, 1 —	2 +	1 +, 1 —
		31	395—196	+	—	—	2 +, 16 —	2 —	2 —
	In luftleerem Raume bei ca. 30° getrocknet u. dann 3 Monate in geschlossenem Gefäße bei Zimmertemperatur aufbewahrt.	31	355—215	+	7 +	2 +	18 +	1 +	1 +
		33	360—210	+	7 +	2 +	15 +, 2 —	1 +	1 +
	An der Luft (im Brutkasten) während etwa 8 Tage getrocknet und jeden Tag sofort nach dem Trocknen verfüttert.	27	490—251	nicht notiert	11 +	2 +	12 +	2 +	2 + (Andeut.)
		32	530—285	+	15 +	2 +	16 +	2 +	2 —
		33	545—296	+	19 +	2 +	6 +, 5 —	2 +	2 —
		36	485—304	+	16 +	2 +	14 +, 1 —	2 +	2 + (Andeut.)
C. Weißkohl.[1] An der Luft bei 37° (im Brutschranke) getrocknet.	Trocken, d. h. ohne vorangehendes Aufweichen in Wasser verfüttert. 1 Jahr in offenem Gefäße bei Zimmertmp. aufbewahrt.	28	715—430	+	—	—	6 +, 3 —	2 —	1 —
		31	630—350	+	alle +	2 +	6 +	1 +	1 —
	½ Jahr in offenem Gefäße bei Zimmertmp. aufbewahrt.	32	321—167	+	4 +	—	17 +, 8 —	2 +	1 +, 1 —
		33	358—168	+	—	2 +	7 +, 10 —	1 +, 1 —	2 —
	Der Kohl wurde vor der Fütterung ¼—½ Std. in Wasser aufgeweicht; was vom letzteren nicht aufgesogen war, wurde mit dem Kohl verfüttert. Wie die vorangehenden.	21 (getötet)	354—292	+	—	2 +	1 +, 17 —	2 +	2 —
		21 (getötet)	327—212	+	alle +	1 +	17 +	2 +	1 +, 1 —
		21 (getötet)	300—268	—	—	—	1 +, 14 —	1 + (Andeut.) 1 —	1 + (Andeut.) 1 —
		21 (getötet)	322—269	+	15 +	—	16 +	2 +	2 +
	½ Jahr in geschlossenem Gefäße bei Zimmertemperatur aufbewahrt.	36 (getötet)	329—231	—	2 +	2 +	nicht unters.	nicht unters.	nicht unters.
		37 (getötet)	315—334	+ (Andeut.)	—	—	1 +, 17 —	2 + (Andeut.)	2 + (Andeut.)
		37 (getötet)	353—333	—	—	—	2 +, 22 —	2 + (Andeut.)	2 —
		37 (getötet)	324—332	—	7 +	2 +	17 —	2 + (Andeut.)	2 —
	Im luftleeren Raume getrocknet u. dann ½ Jahr in offenem Gefäße bei Zimmertemperatur aufbewahrt; vor der Fütterung in Wasser aufgeweicht; was von dem letzteren nicht aufgesogen war, wurde vor der Fütterung weggegossen.	26	380—220	+	alle +	2 +	7 +, 3 —	1 +	1 +
		27	345—205	+	alle +	2 +	10 +	10 +	1 +

[1] Über Versuche mit Weißkohl, welcher (nach dem Trocknen) im Brutkasten statt bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war, siehe S. 82 ff.



derselben Portion Kohl ausgeführt wurde; statt in offenem war aber dieser Teil während derselben Zeit und in demselben Zimmer in geschlossenem Gefäße aufbewahrt worden. Diese 4 Tiere wurden am 36. bis 37. Tage getötet, weil aller Kohl verbraucht war. Sie fraßen bis zum Lebensende täglich allen Kohl auf.

Aus der Tabelle VI C geht hervor, daß alle Tiere mit mehr oder weniger, meistens aber stark verbreiteten skorbutischen Veränderungen verendeten bzw. getötet wurden, und daß ihre Lebensdauer, insofern sie von selbst eingingen, nicht oder nur wenig länger war als diejenige der S. 77 und Tab. II besprochenen, mit Hafer und Wasser ohne Zulage gefütterten Meerschweinchen. Ferner zeigt die Tabelle, daß auch die soeben erwähnten, am 21. Tage getöteten Tiere in dieser Beziehung keine Ausnahme von Belang bildeten. Zwar zeigten 2 der letzteren Tiere nur geringe skorbutische Veränderungen, und bei einem derselben fehlte sogar eine Lockerung der Zähne. Um so schwerer waren indessen die 2 übrigen Tiere erkrankt.

Dagegen waren die mikroskopischen Veränderungen bei allen den 3 näher untersuchten Tieren, deren Kohl in geschlossenem Gefäße aufbewahrt worden war, geringfügiger Art. Da ferner diese Tiere, als sie am 37. Tage getötet wurden, nur wenig an Gewicht abgenommen hatten, halten wir es für möglich, daß diese Art der Aufbewahrung die Vernichtung der antiskorbutischen Eigenschaften etwas verzögert hat. Jedenfalls zeigt aber die Tabelle, daß auch diese Tiere erkrankt waren, und dies obwohl sie, wie oben erwähnt, bis zu ihrem Lebensende täglich allen Weißkohl aufgefressen hatten.

Überhaupt entsprechen also auch diese Versuche im allgemeinen den früher erwähnten Erfahrungen in bezug auf die ungenügende Wirkung getrockneter Vegetabilien auf den menschlichen Skorbut.

Die zweite Art der hier zu erwähnenden Versuche bezieht sich auf Weißkohl, welcher, nachdem er an der Luft im Brutschranke bei 37° getrocknet war, in demselben — und nicht bei Zimmertemperatur — in offenem Gefäße aufbewahrt wurde und auch während der Dauer des Versuches im Brutschranke stehen blieb.

Der erste der S. 83 angeführten Versuche zeigt, daß getrockneter Weißkohl, welcher am Anfang des Versuches 6 Wochen in offenem Gefäße bei 37° aufbewahrt worden war, nur ganz unbedeutend an antiskorbutischer Wirkung verloren hatte. Insofern verhält sich also Weißkohl ganz anders wie Löwenzahn,



Wir führen erst folgende zwei Versuche an. Am Anfange des ersten Versuches war der Kohl 6 Wochen, am Anfange des zweiten 6 Monate getrocknet gewesen. Jedes Tier erhielt täglich soviel Kohl, wie 30 grm des frischen Nahrungsmittels entsprach.

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

Dauer des Aufenthaltes des Kohls im Brutschrank	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang und Ende der Untersuchung in grm	Lockerung der Zähne	Blutungen um Anzahl		Skorbut. Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. untersuchter Knochen		
				Rippenepiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
6 Wochen (am Anfang des Versuches).	66 (getötet)	381—404	—	—	—	14 —, 2 +	2 + (Andeut.)	2 + (Andeut.)
	66 „	390—362	—	—	—	13 —, 1 +	2 —	2 —
	98 „	378—370	—	—	—	15 —	2 —	2 —
	98 „	322—447	—	—	—	17 —, 1 +	2 + (Andeut.)	1 + (Andeut.) 1 —
6 Monate (am Anfang) des Versuches).	59	319—206	+	4+	1 +	13 +, 2 —	2 +	2 —
	60	350—219	+	—	1 +	17 —	2 —	1 +, 1 —
	71	362—204	+	—	1 —	13 —, 1 +	1 + (Andeut.) 1 —	2 —

Anmerkung zum ersten Versuche. Nachdem zwei Tiere am 66. Versuchstage getötet waren, wurden die zwei übrigen bis zum 77. Tage mit demselben, jetzt 119 Tage alten Kohl fortdauernd gefüttert, ohne an Gewicht abzunehmen. Da jetzt nichts mehr von diesem Kohl übrig war, wurde der Versuch mit einer neuen 6 Wochen alten Portion fortgesetzt und beendet.

Anmerkung zu beiden Versuchen. Jedes Tier fraß bis zum letzten Versuchstage täglich allen Kohl auf.

welcher, wie wir sahen, seine antiskorbutischen Eigenschaften sofort nach dem Eintrocknen einbüßt.

Was den 2. der S. 83 angeführten Versuche anbelangt, wurde derselbe mit der einen Hälfte einer Portion von Weißkohl ausgeführt, deren andere Hälfte in einem offenen Gefäß bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde und dann — ebenfalls nach $^1/_2$ Jahre und parallel mit der hier besprochenen Versuchsreihe — dem 3. und 4. Tiere der Tabelle VI C verfüttert wurde. Vergleicht man die Resultate der Fütterungen mit diesen 2 Hälften des Kohls, so ergibt sich, daß die bei 37° aufbewahrte Hälfte desselben, wenn auch in bezug auf antiskorbutische Wirkung in unverkennbarer Weise abgeschwächt, jedoch einen auffallend günstigeren Einfluß als die bei Zimmertemperatur aufbewahrte Hälfte ausübte. (Vgl. die lange Lebensdauer der Tiere der hier besprochenen Versuchsreihe; vgl. auch die geringfügigen Markveränderungen bei 2 von ihnen).

Es liegt unter diesen Umständen nahe den Schluß zu ziehen, daß die Vernichtung der antiskorbutischen Eigenschaften des getrockneten Weißkohls sich langsamer bei Brut- wie bei Zimmertemperatur vollzieht. Obwohl die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung erst mittels neuer Versuche festgestellt werden kann, lag es nach diesem Resultate nahe zu fragen, wie ein eventueller Unterschied zwischen einem Aufenthalte im Brutschranke und bei Zimmertemperatur zu erklären sei. Insofern haben wir die Feuchtigkeitsverhältnisse in und außerhalb des Brutschrankes in Betracht gezogen. Im letzteren zeigte es sich, daß die relative Feuchtigkeit der Luft nur etwa 25 bis 30 Prozent, in den Zimmern unseres Instituts dagegen 50 bis 60 Prozent war. Dieser Befund veranlaßte wieder die Frage, ob vielleicht eine Anfeuchtung der den Kohl im Brutschranke umgebenden Luft die Vernichtung seiner antiskorbutischen Eigenschaften beschleunigen werde?

Um diese Frage zu beantworten, stellten wir folgende Versuche an:

Wir gossen Wasser auf den Boden eines großen Exsikkators; oberhalb des Wassers und ohne dasselbe zu berühren, wurde dann der Exsikkator mit der einen Hälfte einer größeren Menge, seit einem Monate im Brutschranke verweilenden getrockneten Kohls gefüllt. Die andere Hälfte desselben Kohls schütteten wir in einen offenen Glastopf ohne Wasser. Darauf wurde das letztere Gefäß in einen und der Exsikkator ohne Deckel in einen anderen, auf 37° C eingestellten Brutschrank hingesetzt. Hier standen nun die 2 Gefäße etwa 5 Wochen, worauf wir anfingen mit jeder Portion 3 Tiere zu füttern. Während der Dauer der Versuche verblieb jede Hälfte des Kohls im betreffenden Brutschranke usw. stehen. Wie bei den vorigen Versuchen erhielt jedes Tier täglich eine 30 grm des frischen Nahrungsmittels



Zusammenstellung A.

(+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.)

Behandlung des Kohls	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres bei Anfang und Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbut. Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskop. untersuchter Knochen		
				Rippen-epiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Uber Wasser aufbewahrt.	27 (getötet)	305—249	+	16 +	2 +	12 +, 6 —	2 +	2 —
	37 „	310—159	+	5 +	2 +	5 +, 11 —	2 +	2 —
	38 „	303—181	+	9 +	2 +	13 +, 7 —	2 +	1 +, 1 Andeut.
Nicht über Wasser aufbewahrt.	65 (getötet)	293—325	—	—	—	19 —, 1?	2 —	2 —
	65 „	297—278	—	—	—	1 +, 14 Andeut.	2 Andeut.	2 Andeut.
	65 „	326—378	—	—	—	21 —	2 „	2 „

Zusammenstellung B.

Behandlung des Kohls	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres bei Anfang und Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Rippen-epiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Über Wasser aufbewahrt.	34	350—220	+	4 +	2 +	11 +, 10 —	2 +	2 —
	35	340—180	+	5 +	2 +	5 +, 13 —	2 +	2 —
	48	374—220	+	13 +	1 +	16 +, 2 —	1 +, 1 —	2 —
Nicht über Wasser aufbewahrt.	16 (Enteritis)	309—256	—	—	—	18 —	2 —	2 —
	73 (getötet)	317—393	—	—	—	17 —	2 —	2 —
	73 „	381—345	—	—	—	16 —	2 —	2 —

entsprechende Menge des getrockneten Kohls; derselbe wurde erst etwa 1/2 Stunde in Wasser aufgeweicht und mit dem nicht aufgesogenen Reste des letzteren verfüttert. Außerdem erhielten die Tiere Wasser und so viel Hafer, wie sie fressen wollten.

Das Resultat erhellt aus vorstehender Zusammenstellung A (S. 85).

Wir sehen also, daß die mit dem feucht gehaltenen Kohl gefütterten Tiere schon nach 27 bis 38 Tagen an einem stark entwickelten Skorbut erkrankt waren, während sich die Krankheit bei denjenigen Tieren, welche mit dem trocken gehaltenen Kohl gefüttert waren, selbst nach 65 Tagen nur ganz andeutungsweise nachweisen ließ.

Indessen ist dieser Versuch insofern nicht einwandfrei, als die 2 Tiere, deren Kohl über Wasser aufbewahrt worden war, und welche am 37. und 38. Versuchstage getötet wurden, während der letzten 13 bzw. 14 Tage ihres Lebens ein wenig von dem täglich verabreichten Kohl liegen ließen.

Indessen wurde das 3. dieser Tiere schon am 3. Tage, nachdem es aufgehört hatte, täglich allen Kohl aufzufressen, getötet; und auch bei diesem Tier war ein stark entwickelter Skorbut vorhanden. Ferner zeigt auch unser zweiter Versuch, daß dem besagten Einwand keine Bedeutung beizumessen ist. Der Versuch wurde genau wie der erste ausgeführt. Das Resultat geht aus voranstehender Zusammenstellung B (S. 85) hervor.

In diesem Versuche fraßen alle 3, mit dem feucht gehaltenen Kohl gefütterten Tiere täglich allen Kohl bis zu ihren 2 letzten Lebenstagen auf.

Wenn man davon absieht, daß das erste der mit dem trocken aufbewahrten Kohl gefütterten Tiere schon am 16. Tage an einer Enteritis verendete, sehen wir also, daß derselbe getrocknete Kohl, bei derselben Temperatur aufbewahrt, auf der einen Seite den größten Teil seiner antiskorbutischen Eigenschaften einbüßte, auf der anderen Seite umgekehrt behielt, je nachdem er über Wasser oder trocken aufbewahrt wurde.

Diese Versuchsresultate sind um so mehr auffallend, weil der Wassergehalt des über Wasser aufbewahrten Kohls zum Teil nur wenig zugenommen hatte.

Zwar wogen die ursprünglichen 500 grm des getrockneten Kohls nach der erwähnten 5wöchentlichen Aufbewahrung über Wasser im ersten Versuche 520 grm, d. h. der Wassergehalt des Kohls hatte um 4 Prozent zugenommen. (Die entsprechenden 500 grm, welche trocken aufbewahrt waren, wogen nach derselben Zeit 502 grm.) Bei dem 2. Versuche hatte dagegen der Wasserdampf nur eine Gewichtszunahme von 500 auf

507 ^{grm}, d. h. von 1·2 Prozent verursacht. (Die entsprechenden 500 ^{grm}, welche trocken aufbewahrt waren, hatten dagegen nach den besagten 5 Wochen eine Gewichtsabnahme von 3 ^{grm} erlitten.) — Es sei noch erwähnt, daß der über Wasser aufbewahrte Kohl in beiden Versuchen, besonders im 1., eine ausgesprochen gelbbraune Farbe angenommen hatte. Dies tritt zwar auch ein, wenn getrockneter Kohl in offenen Gefäßen, z. B. im Brutkasten aufgehoben wird, ohne Wasserdämpfen ausgesetzt zu werden; aber im letzteren Falle ändert die Farbe sich erst allmählich und um vieles später.

5. Versuche mit dem aus Weißkohl und Löwenzahnblättern ausgepreßten Saft.

(Über entsprechende Versuche mit Saft, welcher mit Säuren versetzt war, siehe S. 99 ff.)

Gegenüber der S. 62 bis 63 besprochenen Erscheinung, daß bei 110 bis 120° gekochter Weißkohl einen Teil seiner antiskorbutischen Eigenschaften eingebüßt hat, erhob Prof. Torup in Anschluß an seine S. 72 erwähnte und S. 93 näher besprochene Azidosetheorie den Einwand, daß das Kochen einen Teil des Saftes des Kohls heraustreibt und dies um so mehr, je stärker er gekocht wird. Um dies zu beleuchten hat er von ihm angestellte Analysen angeführt, zufolge welcher Weißkohl um so weniger von alkalischen Salzen enthält, je stärker er gekocht ist. Hieraus folgerte er, daß die Wirkung des Kochens dadurch zu erklären sei, daß der Kohl wegen des teilweisen Verlustes dieser alkalischen Salze nicht mehr die sauren Salze zu neutralisieren vermöge, welche in dem in unsern Versuchen gleichzeitig verfütterten Weißbrote enthalten sind.

In den oben erwähnten Versuchen wurde nun allerdings der Weißkohl in Erlenmeyerschen Kolben ohne Wasserzusatz gekocht. (Vgl. die einleitenden Bemerkungen zur Tabelle IV B 2; siehe auch S. 63.) Die aus demselben während des Kochens herausgesickerte kleine Menge Flüssigkeit ging deshalb nicht verloren, sondern wurde mit dem gekochten Kohl verfüttert und von den Tieren mit Begierde aufgeleckt. Trotzdem haben wir uns dazu veranlaßt gesehen die Richtigkeit des erhobenen Einwandes auch mittels anderer Versuche zu prüfen. Für diesen Zweck fütterten wir eine Reihe Meerschweinchen statt mit Weißkohlblättern mit dem aus denselben gepreßten Saft; außerdem erhielten die Tiere so viel Hafer, wie sie fressen wollten. Wir preßten die Blätter in einer gewöhnlichen Obst- („Beeren"-)presse und filtrierten den Saft durch Filtrierpapier. Der eine Teil der Tiere erhielt den Saft, ohne daß derselbe erst erhitzt wurde; der andere Teil der Meerschweinchen erhielt den Saft,



nachdem derselbe gerade vor der Fütterung während 10 Minuten auf 60, 70 oder 100° erhitzt worden war. Einige der letzteren Tiere erhielten je 60, die übrigen 30 ccm pro Tag.

Es war während dieser Versuche leicht sich davon überzeugen, daß alle Tiere täglich und mit Begierde während der ganzen Versuchsdauer allen Saft auftranken. Dies gilt auch in betreff der mit 60 ccm gefütterten Tiere. Ein eventueller Unterschied in bezug auf die Versuchsresultate ließ sich deshalb nicht dadurch erklären, daß einige der Tiere mehr, andere weniger vom Safte getrunken hatten. Auch konnte ein eventueller Unterschied z. B. nicht darauf beruhen, daß durch das Kochen ein basisches Salz niedergeschlagen wurde, welches das säureneutralisierende Vermögen des Saftes herabsetzte. Zwar trat schon bei 60° C eine starke Trübung des Saftes ein; wurde aber der Niederschlag abfiltriert, enthielt das Filtrat dieselbe Menge Salze wie der nicht erhitzte Saft.

Trotzdem war aber das Resultat wie in der Tabelle VII A 1 dargestellt, d. h. die 6 Tiere, deren Saft nicht erhitzt worden war, starben oder wurden nach einer Zeit von 73 bis 106 Tagen getötet. Eins von ihnen, welches nach 106 Tagen an einer Pneumonie verendete, zeigte andeutungsweise gelockerte Zähne, und zwei von 18 untersuchten Rippen zeigten sich andeutungsweise skorbutisch erkrankt. Bei den übrigen 5 Tieren ließen sich dagegen keinerlei skorbutische Veränderungen nachweisen. Das heißt eine Tagesration pro Tier von 30 ccm frisch gepreßtem, nicht erhitztem Kohlsaft übt auf Meerschweinchen eine überaus starke, wenn auch nicht absolut genügende antiskorbutische Wirkung aus.

Ganz anders dagegen, wenn der Saft erhitzt worden war, indem alle die hierhin gehörenden 22 Tiere skorbutisch wurden (Tabelle VII A 2), und ihre Lebensdauer, von 4 Tieren abgesehen, welche bzw. 40, 42, 46 und 60 Tage (100°) lebten, nicht oder nur unerheblich länger war als diejenige der mit Hafer und Wasser ohne Zulage gefütterten Tiere (Tabelle II). — Übrigens erhellt aus der Tabelle, daß die skorbutischen Veränderungen bei einigen Tieren so geringfügig waren, daß man dem Safte nicht jede antiskorbutische Wirkung absprechen kann, um so weniger, als in der Tat auch die Lebensdauer der erwähnten 4 Tiere als Beweis dafür gelten darf, daß nicht jede präventive Wirkung erloschen war. Durchgehend waren aber die skorbutischen Veränderungen sehr bedeutend. — Was die Versuche mit 60 ccm Saft betrifft, war ein Unterschied zwischen diesen und den übrigen nicht deutlich zu erkennen.

Was dagegen die Frage betrifft, weshalb diese Versuche mit dem erhitzten Saft ganz anders ausfielen als diejenigen mit den gekochten Weißkohlblättern der Tabelle IV B, 1 und 2, d. h. weshalb die anti-

skorbutischen Eigenschaften viel „thermolabiler“ sind, wenn der Saft aus den Blättern ausgepreßt ist, als wenn er noch von den intakten Zellen umschlossen ist, können wir diesen Unterschied zurzeit nicht erklären.

Diese Versuche zeigen aufs neue, daß die Säuretheorie im Stiche läßt. Aber selbst wenn der Weißkohlsaft nicht erhitzt wird, sondern nur im Eisschranke oder bei Zimmertemperatur einige Zeit steht, verliert er nach und nach seine antiskorbutischen Eigenschaften.

Aus der Tabelle VII A 3 erhellt, daß eine solche Veränderung des Saftes schon nach einer Aufbewahrung von 14 Tagen im Eisschranke merkbar war. Vielleicht wird man einwenden, daß der Saft trotz des Eisschrankes „verdorben“ worden war. Wir verweisen deshalb auf diejenigen Versuche der Tabelle, die mit bei Zimmertemperatur aufbewahrten und mittels Toluol konserviertem Saft ausgeführt wurden. (Das Toluol wurde vor jeder Fütterung mittels Verdampfen bei 30° im luftleeren Raume entfernt.) Zwei dieser Tiere erhielten sogar Saft, welcher vor der Fütterung mit einer Lösung von Bicarb. natr. bis zur starken alkalischen Reaktion versetzt war. Auch in diesen Versuchen tranken die Tiere jeden Tag allen Saft auf. Trotzdem ergaben die Versuche das Resultat, daß Weißkohlsaft, welcher einen Monat oder mehr bei Stubentemperatur aufbewahrt worden war, einen merkbaren antiskorbutischen Einfluß nicht mehr ausübte[1] (Tabelle VII A 3).

Ferner zeigt aber die Tabelle VII A 3, daß frischer Kohlsaft sogar seine antiskorbutischen Eigenschaften in gefrorenem Zustande verliert. Wir haben nämlich eine größere Menge frisch gepreßten Weißkohlsaftes (ohne Zusatz von Toluol) auf zahlreiche kleine emaillierte Tassen aus Eisenblech verteilt und dieselben in dem von Morgenroth konstruierten Gefrierkasten „Frigo“ gefroren. Jede Tasse

---

[1] Dasselbe bezieht sich auf einen Versuch mit gekochten Weißkohlblättern. 40 Erlenmeyersche Kolben mit Watteverschluß wurden mit je 90 grm klein zerschnittenen Blättern beschickt und eine Stunde bei 100° im Dampfkochtopfe gekocht. Nachdem sie darauf während 3 Wochen im Eisschrank aufbewahrt worden waren, wurde jeden Tag ein Kolben aus dem Schrank herausgenommen, und der Inhalt (Blätter wie die kleine Menge Saft, welche ausgesickert war) an 3 Meerschweinchen verfüttert. Außerdem erhielten die Tiere jeden Tag Wasser und so viel Hafer, wie sie fressen wollten. Im Gegensatz zu den entsprechenden Tieren der Tabelle IV B, welche den gekochten Kohl unmittelbar nach dem Kochen erhielten, starben die hier besprochenen 3 Tiere schon nach 25 bis 27 Tagen; 2 von ihnen zeigten einen starken, das dritte einen weniger entwickelten, aber dennoch leicht nachweisbaren Skorbut.



Tabelle VII.

Versuche mit gepreßtem Saft von Weißkohl und Löwenzahnblättern.

Jedes Tier erhielt neben 30 ccm, in einigen Fällen 60 ccm Saft pro Tag so viel **Hafer**, wie es fressen wollte.

Art und Behandlung des Saftes	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
A 1. Frisch gepreßter, **nicht erhitzter**, durch Filtrierpapier filtrierter **Weißkohlsaft.**	73	420—230	—	—	—	13 —	2 —	2 —
	87	445—295	—	—	—	13 —	2 —	2 -
	98 (getötet)	395—330	—	—	—	15 —	2 —	2 —
	105 (getötet)	430—310	—	—	—	16 —	2 —	2 —
	105 (getötet)	415—310	—	—	—	10 —	2 —	2 —
	106 (Pneumon.)	380 – 335	+ (Andeut.)	—	—	16 —, 2 + (Andeut.)	2 —	2 —
A 2. Frisch gepreßter, durch Filtrierpapier filtrierter und dann **erhitzter Weißkohlsaft.** — 10 Min. auf 100° erhitzt. 30 ccm pro Tier.	33	330—190	+	alle +	—	10 +, 5 —	1 +, 1 —	2 —
	34	395—215	+	10 +	1 +	19 +, 2 —	2 +	2 +
	37	370—180	+	2 +	—	10 +, 5 —	1 +, 1 —	2 —
	37	380—220	+	—	2 +	4 +, 7 —	2 —	2 —
	60	475—260	+	3 +	2 +	7 + (And.), 10 —	2 —	2 —
10 Min. auf 100° erhitzt. 60 ccm pro Tier.	38	325—205	+	6 +	2 +	7 +, 7 —	1 +	2 —
	40	360—208	+	7 +	2 +	4 +, 12 —	2 —	2 —
	46	345 - 260	+	—	—	1 +, 12 —	2 —	2 —
10 Min. auf 70° erhitzt; 30 ccm pro Tier. Der Saft wurde nach dem Erhitzen filtriert.	26	370—200	+	14 +	—	5 +, 11 —	1 +, 1 —	2 —
	28	350—160	+	8 +	2 +	11 +, 2 —	2 +	2 —
	29	365—205	+	6 +	2 +	11 +, 4 —	2 +	2 +
10 Min. auf 70° erhitzt; 30 ccm pro Tier. Der Saft wurde nach dem Erhitzen **nicht** filtriert.	27	415—260	+	—	2 +	2 +, 13 —	2 +	2 —
	28	425—230	+ (And.)	—	—	5 +, 6 —	2 +	2 +
	28	380—230	+ (And.)	—	—	2 +, 11 —	2 -	2 —
	30	390—210	+	—	—	1 +, 13 —	2 —	2 —
	31	360—190	—	—	2 +	13 —	2 +	2 —
	31	325—215	+	—	2 +	1 +, 9 —	1 +	1 —
	32	350—180	+	1 +	2 +	3 +, 9 —	1 +	1 —
	38	390—230	+	2 +	—	4 +, 7 —	2 —	2 —
10 Min. auf 60° erhitzt. 30 ccm pro Tier.	31	360—230	—	6 +	1 +	8 +, 4 —	1 +, 1 —	2 —
	36	385—215	+	4 +	2 +	7 +, 12 —	1 + (And.), 1 —	2 —
	42	385—210	+	1 +	—	5 +, 6 —	2 +	2 —

	Ohne Toluol bis 14 Tage i. Eisschrank aufbewahrt.	40	420–280	+ (And.)	5 +	—	13 +, 2 —	2 +	2 —
		58	415–280	+ (And.)	—	—	2 +, 14 —	2 —	2 —
A 3. Weißkohlsaft, welcher vor Anfang der Versuche kürzere oder längere Zeit aufbewahrt worden war.	Am Anfang des Versuches 1 Monat bei Zimmertemperatur in geschlossenen Flaschen (mit Toluol) aufbewahrt.	19	450–260	+	—	1 +	12 —	1 + (Andeut.)	1 —
		24	320–195	+	6 +	2 +	8 +, 6 —	2 +	1 +
		25	485–290	+	8 +	2 +	12 +, 4 —	2 +	1 + (Andeut)
		26	345–215	+	alle +	2 +	8 +, 5 —	2 +	2 —
		26	320–210	+	2 +	2 +	8 +, 11 —	2 +	2 —
		26	315–180	+	alle +	1 +	15 +	2 +	1 —
	Wie im vorangehenden Versuche, aber 2½ Monate aufbewahrt u. dann mit Bicarb. natr. versetzt.	13	410–360	+	—	—	17 —	2 —	2 —
		18	460–306	+	3 +	1 + (sehr klein)	15 +	2 +	1 —
	Am Anfange des Versuches während 1 Monates in **gefrorenem** Zustande aufbewahrt.	24	485–360	+	8 +	2 +	8 +, 4 —	2 +	2 +
		31	530–288	+	alle +	2 +	10 +	1 —	1 —
B 1. Frisch gepreßter, nicht erhitzter Löwenzahnsaft.	Durch Filtrierpapier filtriert.	49	410–210	+	8 +	2 +	18 +, 2 —	2 +	1 +, 1 —
		50	470–230	+	—	—	6 + (And.), 8 —	2 +	2 +
		55	413–250	+	alle +	2 +	13 —	2 +	1 +, 1 —
		63	343–202	+	alle +	2 +	5 +, 8 —	2 +	1 +, 1 —
		80	383–225	—	—	—	3 +, 12 —	2 —	2 —
	Durch Filtrierpapier und dann durch Chamberlands Filter filtriert.	45	365–209	— (Andeut.)	—	—	14 —	1 + (And.), 1 —	2 —
		45	322–220	+ (Andeut.)	5 +	—	6 +, 9 —	2 + (Andeut.)	2 —
		57	366–208	+ (Andeut.)	—	—	18 —	2 —	2 —
		68	370–214	— (Andeut.)	1 +	—	2 +, 12 —	1 +, 1 —	1 +, 1 —
	Unfiltriert.	31	540–340	—	—	—	12 —	2 —	2 —
		61	427–293	—	10 +	2 +	16 +	2 +	1 +, 1 —
		75	525–380	—	—	—	17 —	2 —	2 —
		90	550–310	—	—	—	10 +	2 —	2 —
		95	360–279	—	—	—	2 +, 16 —	2 —	2 —
		120 (getötet)	322–224	+ (Andeut.)	—	—	1 +, 18 —	2 —	2 —
B 2.	Frisch gepreßter, nicht filtrierter **Löwenzahnsaft, einige Augenblicke zum Kochen** erhitzt.	22	347–200	+	3 +	—	15 +	2 +	2 +
		23	331–165	+	alle +	2 +	17 +	2 +	2 +
		25	328–187	+	alle +	1 +	18 +	2 +	2 +
B 3.	**Löwenzahnsaft**, am Anfange des Versuches während 1 Monates in **gefrorenem** Zustande aufbewahrt.	26	290–160	+	4 +	2 +	14 +	1 +	nicht unters.
		29	270–155	+	2 +	2 +	10 +	1 +	1 +

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

enthielt 60 ccm, d. h. die Tagesration für zwei Tiere. Nach dem Verlaufe von einem Monate wurde jeden Tag eine Tasse aus dem Kasten herausgenommen, bei Zimmertemperatur aufgetaut und mit Hafer verfüttert; die übrigen Tassen verblieben im Gefrierkasten. Auch in diesem Falle tranken die Tiere jeden Tag mit Begierde allen Saft auf; dennoch ließ sich keine merkbare antiskorbutische Wirkung desselben erkennen.

Was den aus Löwenzahnblättern gepreßten Saft betrifft, verhält sich derselbe, wenn frisch verfüttert, etwas anders als Weißkohlsaft. Zwar geht aus der Tabelle VII B 1 hervor, daß 14 der 15 Tiere, welche wir nach und nach mit (durch Filtrierpapier oder Chamberlandfilter) filtriertem oder mit unfiltriertem Saft gefüttert haben, merkbar oder auch bedeutend länger am Leben blieben als diejenigen Tiere der Tabelle II, welche mit Hafer ohne Zusatz eines Antiscorbuticums gefüttert wurden. Auch fehlte bei mehreren von ihnen eine Lockerung der Zähne, wie auch Blutungen merkbar seltener als bei den Kontrolltieren vorkamen. Indessen traten bei mehreren der Tiere sowohl Blutungen wie verbreitete skorbutische Veränderungen des Knochensystems auf; dies bezieht sich auch auf die Versuche mit unfiltriertem Saft. Überhaupt zeigten diese Löwenzahntiere ein ganz anderes Bild als diejenigen mit frischem, nicht erhitzten Weißkohlsaft gefütterten. Wir ziehen deshalb den Schluß, daß frischer nicht erhitzter Löwenzahnsaft, wenn auch von merkbarer antiskorbutischer Wirkung, nicht so antiskorbutisch ist wie der entsprechende Weißkohlsaft ist. Dieser Unterschied ist schon deswegen auffallend, weil die frischen Blätter des Weißkohls und Löwenzahns keinen entsprechenden Unterschied zeigten (Tabelle IV A).

Ferner zeigt die Tabelle VII B 2, daß die, wenn auch nicht starke, antiskorbutische Wirkung des Löwenzahnsaftes ganz vernichtet wird, sobald derselbe einige Augenblicke bei 100° gekocht wird. Auch wird sie (wie diejenige des Weißkohlsaftes) zerstört, wenn der Saft einen Monat vor Anfang der Fütterung in gefrorenem Zustande aufbewahrt wird (Tabelle VII B 3). Die Versuche wurden genau wie die entsprechenden mit Weißkohlsaft angestellt. — Wir erwähnen noch, daß auch aller Löwenzahnsaft täglich von allen Versuchstieren bis zu ihrem letzten Lebenstage mit Begierde aufgeleckt wurde.

In betreff einiger Versuchsreihen mit Weißkohl- und Löwenzahnsaft, welcher nach Zusatz von Säuren gekocht wurde, siehe nächstes Kapitel, wo auch unsere Versuche mit Zitronensaft besprochen sind.



6. Über die Ursachen der Wirkung der sogenannten antiskorbutischen Nahrungsmittel und über Unterschiede zwischen denselben.

Wir haben S. 72 erwähnt, daß Prof. Torup in Christiania und Sir Almroth Wright in London die Anschauung ausgesprochen haben, daß die Krankheit unserer Meerschweinchen in der Tat durch eine Azidose verursacht sei. Dieselbe Ursache hat Wright[1] vor Jahren auch in bezug auf den menschlichen Skorbut geltend gemacht, indem u. a. auch er in der Literatur Berichte über nach ausschließlicher Brotnahrung eingetretene menschliche Skorbutfälle angetroffen hat. Ferner hat er mittels eines besonderen Verfahrens die Alkalinität des Blutes von sieben Skorbutkranken untersucht und hat dieselbe herabgesetzt gefunden. Schließlich erzielte er bei der Mehrzahl dieser Kranken eine Besserung mittels Verabreichung von alkalischen Salzen (Bicarb. natr., Acet. natr., Lact. natr., Citr. natr.).

Dagegen nimmt Torup in bezug auf den menschlichen Skorbut einen anderen Standpunkt ein, indem er denselben als durch verdorbene Nahrungsmittel bzw. in ihnen enthaltene Toxine verursacht ansieht. Er stützt sich insofern erstens auf das S. 41 ff. besprochene Auftreten verschiedener Skorbutepidemien nach einer verdorbenen Nahrung. Zweitens hebt er hervor, daß die Krankheit während der norwegischen Polarexpedition Fritjof Nansens ausblieb; eben bei der Verproviantierung dieser Expedition waren aber besonders sorgfältige (von Torup ausgearbeitete) Maßregeln verwendet worden, um die Nahrungsmittel (mittels sicherer Sterilisierung des Büchsenfleisches, mittels sorgsamen Trocknens und sorgfältiger Aufbewahrung der Gemüsekonserven u. a.) gegen ein Verderben zu schützen. Schließlich hebt Torup hervor, daß menschlicher Skorbut bisweilen angeblich auch trotz des Genusses frischer Vegetabilien auftreten kann. Wenn wir dessen ungeachtet unsre Meerschweinchenkrankheit nach ganz unverdorbenem Brote usw. eintreten sahen, zieht er den Schluß, daß diese Krankheit zwar pathologisch-anatomisch, nicht aber ätiologisch mit dem menschlichen Skorbut übereinstimme.

Bevor wir diese Azidosetheorie näher besprechen, möchten wir hervorheben, daß das Auftreten, oder umgekehrt das Ausbleiben des Skorbuts nach einer Kost, welche wie diejenige der genannten Polarexpedition möglichst vielseitig gewählt war, einen ungenügenden Ausgangspunkt für die Beurteilung der Ätiologie der Krankheit bildet. Unter solchen

[1] *Lancet.* 1900. II.



Verhältnissen wird der eine das Auftreten bzw. Ausbleiben der Krankheit dem einen, der andere dem anderen Nahrungsmittel zuschreiben. Genau wie man dagegen bei ätiologischen Untersuchungen der Infektionskrankheiten am besten solche Fälle als Ausgangspunkt wählt, wo nur ein Mikroorganismus zugegen ist, genau so verhält es sich auch mit dem Skorbut: eben diejenigen menschlichen Fälle, welche, wie ja dies zufolge unserer Ausführungen S. 35 ff. öfters vorgekommen ist, nach einem einzigen Nahrungsmittel, wie Brot, oder einigen wenigen Nahrungsmitteln nahe verwandter Art wie Brot und Mehlbrei oder ähnlichen entstehen, sind die besten als Ausgangspunkt ätiologischer Erwägungen. Kann man ferner mit diesen Nahrungsmitteln auch die entsprechende Krankheit bei Tieren hervorrufen, ist dieser ätiologische Beweis ebenso zwingend, als wenn ein bestimmter, bei einer spezifischen menschlichen Krankheit vorhandener Mikroorganismus auch die entsprechende Krankheit bei Versuchstieren hervorruft. Um so mehr, wenn auch Nahrungsmittel derselben Art, welche erfahrungsgemäß den menschlichen Skorbut günstig beeinflussen, auch auf die Versuchstiere eine entsprechende Wirkung ausüben.

Um dann zur Frage einer Azidose überzugehen, möchten wir gegenüber Sir Almroth Wrights Annahme einer Azidose als Ursache des menschlichen Skorbuts hervorheben, daß die diabetische Azidose nur sehr selten von skorbutischen Erscheinungen begleitet wird. In den Fällen von Diabetes, wo die letzteren nachweisbar sind, muß man deshalb vor allen Dingen fragen, ob nicht die Ursache einfach darin zu suchen sei, daß man den Kranken Kartoffeln und ähnliches entzogen hat. In den paar Fällen dieser Art, welche wir bisher in der Literatur erwähnt sahen, zeigte sich in der Tat diese Vermutung richtig, und sobald die Kranken frisches Gemüse erhielten, schwanden die skorbutischen Symptome schnell. Auch wird nicht die sogenannte „relative Azidose“, welche bei Kindern als Folge einer Ernährungsstörung mit Säurebildung im Darmkanale auftritt, von skorbutischen Symptomen begleitet. Schließlich sei erwähnt, das Lamb[1] bei 11 menschlichen Skorbutkranken die besprochenen Befunde Wrights in bezug auf eine heilende Wirkung von alkalischen Salzen usw. nicht konstatieren konnte.

Was ferner eine Azidose als Ursache des Skorbuts des Meerschweinchens betrifft, haben wir früher besprochen, daß sowohl unsere Versuche mit getrockneten Kartoffeln, Karotten, Weißkohl- und Löwenzahnblättern, wie mit erhitztem Weißkohlsaft entschieden gegen eine solche Erklärung sprechen; wir werden auch sofort andere Versuche (mit

[1] *Lancet.* 1902. I.



Saft von Löwenzahn und Weißkohl, welcher mit Säure versetzt war) anführen, welche mit der Annahme einer Azidose in schroffem Widerspruch stehen.

Auch mittels anderer Versuche haben wir uns bemüht der Frage einer Azidose näher zu treten. Hierzu haben wir uns besonders durch einige Untersuchungen Weiskes [1]) veranlaßt gesehen. Dieser Forscher hat nämlich gefunden, daß beim Kaninchen nach ausschließlicher Fütterung mit Hafer eine Atrophie des festen Knochengewebes eintritt, welche durch eine Zulage von kohlensaurem Kalk neutralisiert wird. Diese Resultate kommen aber für die von uns studierte Krankheit des Meerschweinchens nicht in Betracht. Wir haben nämlich nach und nach 28 Meerschweinchen mit den verschiedensten Arten von Getreidekorn und Brot nebst einer täglichen Zulage von etwa 2 ^{grm} kohlensaurem, z. T. auch kohlen- und phosphorsaurem Kalk, gefüttert, ohne daß dies die Krankheit in merkbarer Weise günstig beeinflußte (2 Tiere dieser Art, welche mit Weißbrot und kohlensaurem Kalk gefüttert wurden, sind in der Tabelle II aufgeführt. Auf die Einzelheiten der übrigen Fütterungen dieser Art gehen wir nicht ein). Dagegen haben wir von Stoffwechselversuchen an Meerschweinchen abgesehen. Erstens war es bei den diesbezüglichen Versuchen, welche bisher im Institute ausgeführt wurden, nicht möglich, den Harn und Kot der Meerschweinchen genau voneinander zu halten. Zweitens sind solche Versuche zurzeit schon deshalb ohne Bedeutung für die Frage der Ätiologie, weil bisher keine entsprechenden Versuche mit skorbutischen Menschen zum Vergleiche vorliegen.

Dagegen läßt sich die Frage bezüglich der Ätiologie der Krankheit beantworten, wenn man auf folgende Tatsachen Rücksicht nimmt. Wenn ein Erhitzen oder eine längere Aufbewahrung die antiskorbutischen Eigenschaften des Weißkohl- bzw. Löwenzahnsaftes (S. 87 ff.) schädigt, muß dies auf einer chemischen Veränderung des Saftes beruhen. D. h. diese Eigenschaften müssen an chemische Verbindungen leicht destruierbarer Natur gebunden sein. Und wenn Karotten, Kohl- und Löwenzahnblätter in voller Übereinstimmung mit den Erfahrungen über menschlichen Skorbut in frischem Zustande die Krankheit beim Meerschweinchen zu verhüten vermögen, aber diese Eigenschaft durch Eintrocknen verlieren, läßt auch dies sich allein dadurch erklären, daß ihr wirksames Prinzip in chemischen Verbindungen leicht destruierbarer Art zu suchen ist.

[1] *Zeitschrift für Biologie.* 1905. Bd. XXXI. Seine späteren Untersuchungen kennen wir leider nur aus einer Arbeit Stoeltzners in Virchows *Archiv.* Bd. CXLVII. S. 430.



Eine solche Annahme ist keineswegs neu. So spricht sich Budd in dem oben zitierten englischen Handbuche Tweedies aus den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts dahin aus, daß die Wirkung der antiskorbutischen Nahrungsmittel einem speziellen Stoffe (essential element) zuzuschreiben sei, „welchen es kaum zu sanguinisch ist vorauszusetzen, daß die organische Chemie und die Experimente der Physiologen in einer nicht entfernten Zukunft beleuchten werden". Und als Dr. Busk im Jahre 1877 als Sachverständiger von der englischen Skorbutkommission einberufen war, sprach er aus, daß der Skorbut seines Erachtens einer Nahrung zuzuschreiben sei, welche an dem Mangel leide, daß sie „einen eigentümlichen, noch ganz unbekannten Stoff nicht enthalte".

Mit einem gewissen Vorbehalt, auf welchen wir sofort zurückkommen, schließen wir uns diesen Anschauungen an und gehen davon aus, daß der Skorbut dadurch zu erklären ist, daß die Nahrung gewisse eigentümliche Stoffe nicht oder nicht in genügender Menge enthält. Weil diese Stoffe in den sogen. antiskorbutischen Nahrungsmitteln in genügender Menge vorkommen, verhüten oder heilen die letzteren den Skorbut. Und umgekehrt: weil diese Stoffe nicht oder nicht in genügender Menge in Getreidekörnern, Graupen und Brot vorhanden sind, verursachen die letzteren Nahrungsmittel die Krankheit.

Im Gegensatz zu den eben zitierten Verfassern sagen wir indessen ausdrücklich: eigentümliche Stoffe und nicht ein eigentümlicher Stoff. Wir müssen nämlich annehmen, daß es mehr wie einen Stoff dieser Art gibt.

Wir stützen diese Annahme erstens auf gewisse Erscheinungen, welche Zitronensaft bzw. den aus einer kleinen Art Zitronen (sogen. „limes") in West-Indien dargestellten, an Bord von Schiffen so viel verwendeten sogen. „Lime-juice" auf der einen und den Weißkohl- und Löwenzahnsaft auf der anderen Seite betreffen.

In dem hygienischen Institute sind nach und nach eine größere Reihe von Meerschweinchen mit Brot oder — meistens — Hafer, Wasser und Zitronensaft bzw. Lime-juice gefüttert worden. Der erstere wurde roh und frisch gepreßt dargereicht. Der Lime-juice kommt gekocht, und zwar teils mit, teils ohne einen Zusatz von Alkohol oder Zucker in den Handel; wir haben ihn teils mit, teils ohne ein nochmaliges Kochen bei 100° von der Dauer von 10 Minuten oder einer Stunde verwendet. Bevor er im Institute verwendet wurde, war er in einem Laden in Christiania während einer Reihe von Monaten aufbewahrt worden. Viele der Versuchstiere wollten ihre Nahrung fast nicht anrühren und verendeten innerhalb etwa 2 bis $2^1/_2$ Wochen an Hunger. 22 Tiere haben indessen bis zum Ende der 3. Versuchswoche oder länger gelebt. Sie



+ bedeutet ein positives, — ein negatives Resultat der Untersuchung.

Nahrung	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Tibiae	Femora	Anmerkungen
Roggenbrot, mit Hefe gebacken, u. frisch gepreßter Saft von $^1/_9$, vom 29. Tage von $^1/_4$ Zitrone pro Tier u. Tag.	30	485—405	+ (And.)	—	—	2 —	1 —	1 —	
	34	515—365	+ (And.)	—	—	2 —	1 —	1 —	
	34	600—450	—	—	—	13 —, 1 +	1 —	1 —	
Weißbrot, mit Hefe gebacken, u. frisch gepreßter Saft von $^1/_2$ Zitrone pro Tier u. Tag.	29	nicht notiert	+ (And.)	—	—	5 —, 1 +	1 —	1 —	
	43	„	+ (And.)	—	—	5 —	1 —	1 —	
Hafer und Saft wie die Roggenbrottiere.	28	615—415	+	—	—	6 —, 1 +	1 —	1 —	Bei dem nach 28 Tagen verendeten Tiere waren subk. Blutungen in beiden Leisten vorhanden.
	30	485—250	+	—	1 +	2 —	1 —	1 —	
	48	440—255	+	2 +	—	3 —, 2 +	1 —	1 —	
Hafer u. im luftleeren Raume eingedampfter Zitronensaft, entsprechend 5—10 ccm des frischen Saftes pro Tier und Tag.	39	360—190	+ (Andeut.)	—	—	14 —	2 —	2 —	Die Gew.-Abnahme dieser u. der folg., z. T. auch der vorangehend. Tiere wechselte zwisch. 36 u. 60 % u. war meistens etwa 50 %. Vgl. d. Text.
	42	355—190	+ (Andeut.)	—	—	15 —	2 —	2 —	
Hafer u. 10 ccm gewöhnl. käuflich. **Liptons Lime-Juice** (gezuckert) oder **Roses do.** (ungezuckert). — Liptons	29	410—160	+	—	—	14 —	2 —	2 —	
Liptons	31	405—190	+	—	1+(And.)	12 —, 2 +	2 —	2 —	
Roses	19	400—190	+ (And.)	—	—	22 —	2 —	2 —	
Roses	23	345—180	+ (And.)	—	—	19 —	2 —	2 —	
Roses	24	330—170	+ (And.)	—	—	19 —, 3 + (Andeut.)	2 —	2 —	
Roses	25	380—215	+	—	—	17 —	2 —	2 —	
Roses	29	410—200	—	—	—	21 —	2 —	—	
Hafer u. **Liptons Lime-juice**, währ. 10 Min. bei 100° gekocht.	28	375—155	+	—	—	15 —	2 —	2 —	
	35	340—180	+	9 +	2 +	8 —, 9 +	2 +	2 —	
Wie die vorigen, aber der Saft war 1 Stunde bei 100° gekocht.	24	375—160	—	—	—	13 —, 1 +	2 —	2 —	
	24	340—170	+	—	—	12 —, 1 +	2 —	2 —	
	26	430—230	+	—	—	15 —, 1 +	2 —	2 —	

tranken höchstens 5 bis 10 ccm des Saftes täglich und sind in der vorstehenden Zusammenstellung (Tabelle VIII) aufgeführt.

Diese Versuche zeigen, daß Zitronensaft bzw. Lime-juice in der soeben erwähnten Tagesration teils nicht, teils nur innerhalb sehr bescheidener Grenzen die Lebensdauer eines sonst mit Zerealien gefütterten Meerschweinchens zu verlängern vermag. Denn 12 der 17 Tiere, welche neben Zitronensaft oder Lime-juice Hafer erhielten, verendeten innerhalb 30 Tagen, d. h. sie lebten nicht länger wie die in der Tabelle II aufgeführten, mit Hafer und Wasser ohne Zulage gefütterten Tiere. Und was die übrigen 5 dieser 17 Tiere anbelangt, gingen dieselben nach bzw. 31, 35, 39, 42 und 48 Tagen ein. Ferner war eine wechselnde Zahl der Backenzähne bei 19 aller 22 Tiere gelockert. Jedoch war diese Lockerung bei 8 Tieren nur andeutungsweise vorhanden und fehlte also in 3 Fällen ganz. Ferner waren Blutungen bzw. skorbutische Knochenveränderungen nur bei 5 bzw. 10 der 22 Tiere nachweisbar, und die letzteren bezogen sich nur in einem Falle auf mehrere Knochen; sonst beschränkten sie sich auf einige wenige Rippen und kamen in den Röhrenknochen nicht vor. Sonst sei erwähnt, daß ein „Hungermark" (S. 31) bei fast allen Tieren sehr verbreitet war. Dies stimmt mit der Tatsache überein, daß die Tiere besonders während der letzten Lebenstage sehr wenig fraßen und mit dem in der Tabelle erwähnten hohen Gewichtsverluste (36 bis 60 Prozent) verendeten.

Vergleicht man diese Tiere mit denjenigen der Tabelle II und dem denselben entsprechenden Texte, d. h. mit den Tieren, welche mit Hafer usw. ohne Zulage gefüttert wurden, ergibt sich, daß die ersteren im Gegensatze zu den letzteren fast alle nur mit einem abortiven Skorbut verendeten. D. h. der Zitronensaft bzw. Lime-juice hatte auf die Tiere einen ausgesprochenen günstigen Einfluß ausgeübt. Dieser Einfluß war aber nicht stark und viel schwächer, als man, wenn man das Körpergewicht des Meerschweinchens mit demjenigen des Menschen vergleicht, hätte erwarten sollen. Zufolge der Erfahrungen bezüglich des menschlichen Skorbuts wird nämlich letzterer durchgehend durch viel kleinere Dosen von Zitronensaft bzw. Lime-juice verhütet bzw. geheilt, als einer Tagesration von 5 bis 10 ccm pro Meerschweinchen entspricht. Wir sehen in dieser Erscheinung einen neuen Beweis für die Richtigkeit der S. 54, 61 und 74 ausgesprochenen Anschauung, daß das Meerschweinchen für den Skorbut speziell empfänglich ist.

Ferner möchten wir betonen, daß die erwähnte geringe Freßlust in Verbindung mit dem verbreiteten Auftreten eines „Hungermarkes" und dem großen Gewichtsverlust beweist, daß die Tiere einem Hungertode erlagen. Dieser Gewichtsverlust war derselbe oder eher etwas größer als derjenige der mit Hafer usw. ohne Zulage gefütterten Tiere der Tabelle II. Wenn trotzdem die Zitronen- bzw. Lime-juice-Tiere, im scharfen Gegensatze zu den letzteren Meerschweinchen, fast alle nur mit abortiven skor-

butischen Erscheinungen verendeten, ist dies ein neuer Beweis für den S. 31 und 33 angedeuteten Satz, daß Hunger an und für sich als Ursache des Meerschweinchenskorbuts nicht betrachtet werden kann.

Schließlich zeigen die oben zusammengestellten Versuchsresultate, daß Zitronensaft bzw. Lime-juice nicht nur 10 Minuten bis eine Stunde auf 100° erhitzt, sondern auch während Monate aufbewahrt werden kann, ohne seine, wenn auch schwachen, antiskorbutischen Eigenschaften einzubüßen. Diese Haltbarkeit ist es, welche ganz empirisch zu der verbreiteten Verwendung dieser Getränke geführt hat.

Ganz anders verhält sich dagegen, wie wir im vorigen Kapitel sahen, der aus Weißkohl- und Löwenzahnblättern gepreßte Saft. Denn der erstere verlor die meisten seiner antiskorbutischen Eigenschaften, wenn er 10 Minuten bei 100° gekocht wurde, während die entsprechenden Eigenschaften des Löwenzahnsaftes schon nach einem Kochen von der Dauer weniger Augenblicke anscheinend ganz zerstört wurden. Ferner verträgt wenigstens der Weißkohlsaft nicht bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt zu werden. Unter diesen Umständen kann man nicht annehmen, daß die wirksamen Bestandteile des Zitronensaftes auf der einen und des Weißkohl- und Löwenzahnsaftes auf der anderen Seite untereinander identisch sind.

Aber auch die wirksamen Bestandteile des Weißkohls und Löwenzahns scheinen untereinander etwas verschieden zu sein. Wenigstens stimmen sie insofern nicht ganz überein, als die Löwenzahnblätter sofort, die Blätter des Weißkohls aber erst allmählich nach dem Eintrocknen ihre antiskorbutischen Eigenschaften verlieren (S. 82—83).

Indessen kann man sich die Ursache dieser Verschiedenheiten vielleicht so vorstellen, daß die spezifischen Bestandteile sowohl der Zitronen wie des Weißkohls und Löwenzahns ein und dasselbe „Radikal" o. ä. enthalten, daß aber letzteres in verschiedenen Bindungen vorkommt, welche im einen Falle zwar schwer zerstörbar, aber weniger aktiv, im anderen umgekehrt mehr weniger leicht zerstörbar, andererseits aber aktiver sind. Deshalb lag es nahe, zu untersuchen, ob vielleicht der Umstand, daß der Zitronensaft bzw. Lime-juice im Gegensatze zu dem schwach alkalisch reagierenden Safte des Weißkohls und Löwenzahns stark sauer ist, von Bedeutung sei.

Diese Frage lag auch deshalb nicht fern, weil Dr. Fürst im Institute gefunden hatte, daß frisch gepreßter Himbeersaft[1] nur wenig

[1] Dr. Fürst fütterte 6 Tiere mit Hafer und je 10 ccm frisch gepreßtem, ungekochtem Himbeersaft pro Tag. Vier der Tiere verendeten nach bzw. 43, 60,



Tabelle IX.

Kochversuche mit Himbeersaft, mit dem Safte des Sauerampfers und mit den mittels 2 ‰ Salz- bzw. 0·5 % Zitronensäure angesäuerten Säften des Weißkohls und Löwenzahns. (Über Versuche mit einem zitronensauren Auszuge von getrocknetem Weißkohl s. S. 106.) Das Toluol wurde vor der Fütterung bei 30° im luftleeren Raume entfernt.

+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.

Nahrung	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Die Versuche wurden ausgeführt von
				Rippen-epi-physen	Knie-gelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	
Hafer u. täglich je 10 ccm frisch gepreßter **Himbeersaft**; 1 Std. bei 100° gekocht u. sofort verfüttert.	38	320—260	+ (Andeut.)	—	—	15 —	2 —	2 —	Dr. V. Fürst. (Über seine Versuche mit ungekochtem Himbeersaft s. S. 100, Anmerkung.)
	54	340—185	+	—	—	7 —	2 —	2 —	
	61 (getötet)	340—260	—	—	—	16 —	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber der Saft war 1 Std. bei 110° gekocht.	51	360—170	—	—	—	15 —	2 —	2 —	Dr. V. Fürst.
	51	340—200	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
	62 (getötet)	325—190	—	—	—	11 —	2 —	2 —	
	62 (getötet)	325—250	—	—	—	7 —	2 —	2 —	
Hafer u. täglich je 30 ccm während 10 Min. bei 100° gekochter, frisch filtrierter Saft von **Sauerampfer.** Fütterung sofort nach dem Kochen.	59	373—203	—	—	—	13 —	2 —	2 —	Dr. Kjennerud.
	71 (getötet)	371—210	—	—	—	14 —	2 —	2 —	
	71 (getötet)	422—320	—	—	—	18 —	2 —	2 —	
	71 (getötet)	350—258	—	—	—	17 —, 1 +	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber der Saft wurde vor der Fütterung **3 Monate mit Toluol aufbewahrt** und dann 10 Min. bei 100° gekocht und sofort verfüttert.	29	nicht notiert	?	—	—	18 +	2 —	2 —	Dr. Kjennerud. (Das Gewicht der Tiere war das sonst übliche, wurde aber nicht notiert. Auch fehlen Notate über die Anzahl Rippenepiphysen usw., um welche Blutungen vorhanden waren.)
	33	„	+	+	+	12 +	2 +	1 +, 1 —	
	33	„	+	+	+	14 +	2 +	2 +	
	33	„	+	+	+	15 +, 3 —	1 +, 1 —	1 +, 1 —	

Hafer u. täglich je 20 ccm frisch filtriert., mit 20 ccm $^1/_{10}$ norm. HCl während 10 Min. bei 100° gekochter **Weißkohlsaft.** Fütterung sofort nach dem Kochen.	17	333—187	+ (Andeut.)	—	—	17 —	nicht unters.	nicht unters.	Dr. Kjennerud.
	24	317—175	+ (Andeut.)	—	—	10 —, 2 +	2 —	2 —	
	25	349—180	+ (Andeut.)	—	—	18 —	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber die saure Reaktion wurde vor der Fütterung mittels Na_2CO_3 etwas abgestumpft.	23	333—215	+ (Andeut.)	—	—	18 —	2 —	2 —	Dr. Kjennerud.
	24	315—221	—	—	—	13 —	2 —	2 —	
	35	362—224	+ (Andeut.)	—	—	18 —	2 —	2 —	
Hafer u. täglich je 30 ccm, $^1/_2$ % **Zitronensäure** enthaltender **Weißkohlsaft**, 10 Min. bei 100° gekocht. Fütterung sofort **nach dem Kochen.**	32	261—168	—	—	—	20 —	2 —	2 —	Verfasser.
	53	260—160	—	—	—	19 —	2 —	2 —	
	57	206—171	—	—	—	21 —	2 —	2 —	
	90 (getötet)	330—380	—	—	—	13 —, 9 +	2 + (Andeut.)	2 + (Andeut.)	
Wie die vorigen, aber der Saft wurde nach dem Kochen mit Toluol versetzt u. erst **nach einer Aufbewahrung bei Zimmertemp. von 79 Tagen verfüttert.**	30	373—190	+	5 +	2 +	6 +, 4 —	2 +	2 —	Verfasser.
	31	376—204	+	4 +	2 +	10 +, 8 —	2 +	2 —	
	32	366—192	+	10 +	2 +	18 +	2 +	2 —	
	32	380—183	+	6 +	2 +	6 +, 8 —	2 +	2 —	
Hafer und täglich je 30 ccm, mit 0·25 ccm 25 % HCl versetzter, frisch filtr. u. 10 Min. bei 100° gekochter **Löwenzahnsaft.** Fütterung sofort nach dem Kochen.	20	291—155	—	—	—	2 +, 18 —	2 —	2 —	Dr. Kjennerud.
	25	390—170	—	—	—	17 —	2 —	2 —	
	40	345—192	—	—	—	10 —	2 —	2 —	
	40	389—227	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber der saure Saft wurde vor der Fütterung mit Hafer über offenem Feuer zur Trockne eingedampft.	21	436—241	—	—	—	18 —	2 —	2 —	Dr. Kjennerud.
	24	385—248	—	—	—	12 —	2 —	2 —	
	27	505—208	—	—	—	15 —	2 —	2 —	
	49	440—203	—	—	—	16 —	2 —	2 —	



Tabelle IX. (Fortsetzung.)

Nahrung	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl: Rippen-epiphysen	Blutungen um Anzahl: Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen: Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	Die Versuche wurden ausgeführt von
Wie die vorigen, aber der Saft wurde nicht eingedampft.	40	456—220	+	14 +	1 +	8 +, 6 —	1 ?, 1 —	2 —	Verfasser.
	49	429—230	+	8 +	—	9 +, 4 —	2 +	2 —	
	49	419—205	+	—	2 +	1 +, 16 —	2 +	2 —	
	54	433—180	+	—	—	20 —	2 —	2 —	
Wie die vorigen, aber der Saft war statt mit HCl mit 1/2 prozent. **Zitronensäure** gekocht.	27	298—172	+	15 +	1 +	19 +	2 +	1 +, 1 —	Verfasser.
	27	296—132	+	2 +	—	11 +, 6 —	2 —	2 —	
	28	300—169	+	13 +	2 +	12 +, 1 —	2 +	2 +	
	28	339—204	+	10 +	2 +	21 +, 1 —	2 +	2 +	
Hafer und täglich je 30 ccm mit 0·25 ccm 25 % HCl versetzter, filtrierter und 10 Min. bei 100° gekochter **Löwenzahnsaft.** Mit Toluol **3 Monate vor der Fütterung aufbewahrt.**	23	397—220	+	mehrere +	2 +	16 +	2 +	2 +	Dr. Kjennerud.
	26	393—187	+	die meisten +	2 +	18 +	2 +	2 +	
	26	405—178	+	2 +	2 +	14 +	2 +	2 +	
	27	365—177	+	—	2 +	17 +	2 +	2 +	
Hafer und 30 ccm 1/10 norm. **Salzsäure (ohne Saft)** pro Tier und Tag.	19	356—185	—	—	—	14 —	2 —	2 —	Dr. Kjennerud.
	26	409—290	+	3 +	2 +	10 +, 8 —	1 +, 1 —	1 +, 1 —	
	27	372—183	+	2 +	—	6 +, 11 —	1 +, 1 —	2 +	
	28	361—195	+	viele +	2 +	18 +	2 +	2 +	
Hafer und 30 ccm 1/2 prozentiger wässeriger Lösung von **Zitronensäure** (ohne Saft) pro Tier u. Tag.	29	381—195	+	15 +	2 +	10 +, 8 —	2 +	2 +	Verfasser.
	31	390—194	+	7 +	2 +	8 +, 8 —	2 +	2 —	



oder nichts von seinen ursprünglichen, stark präventiven Eigenschaften verliert, selbst wenn er eine ganze Stunde bei 100°, ja selbst be 110° gekocht wird. (Vergleiche die ersten Versuche der Tabelle IX. Der bei 110° gekochte Saft gab sogar etwas bessere Resultate als der be 100° gekochte.) Auch fand Dr. Fürst, daß ein (gezuckerter) Himbeersaft, den er 3 Monate in seiner Haushaltung aufbewahrt hatte, den Skorbut des Meerschweinchens in derselben Weise wie der frisch gepreßte Saft verhütete.

Himbeersaft hat aber eine ausgesprochene saure Reaktion. Deshalb hat Brigadearzt Dr. Reichborn-Kjennerud untersucht, ob der stark sauer reagierende, frisch gepreßte Saft des Sauerampfers nach einem Kochen von 10 Minuten Dauer ausgesprochene antiskorbutische Eigenschaften entfaltet. Zweitens hat er untersucht, ob Weißkohl- und Löwenzahnsaft, deren antiskorbutische Wirkung, wie S. 88 und 92 besprochen, durch ein Erhitzen auf 100° geschädigt bzw. vernichtet wird, ihre Eigenschaften durch einen Zusatz von Säure ändern.

Für diesen Zweck versetzte er für jedes Tier 20 bzw. 30 ccm eines frisch filtrierten Weißkohl- bzw. Löwenzahnsaftes mit 20 ccm einer $^1/_{10}$ norm. bzw. 0·25 ccm einer 25prozentigen Salzsäurelösung. Das Gemisch, welches also etwa 2 promill. HCl enthielt, ließ er 2 Stunden stehen und kochte es dann 10 Minuten bei 100°. Ferner ließ er einige Liter eines Sauerampfer- und eines 2 promill. HCl enthaltenden Löwenzahnsaftes nach vorhergehendem Kochen während 79 Tage bzw. 3 Monate vor der Fütterung bei Zimmertemperatur in geschlossenen Flaschen stehen. Um Wucherungen von Mikroorganismen zu verhüten, war ein wenig Toluol zugesetzt, welches vor den Fütterungen bei Verdampfen im luftleeren Raume entfernt wurde. Neben den verschiedenen Sorten von Saft erhielten die Tiere Hafer. Schließlich fütterte Dr. Kjennerud als Kontrolle einige Tiere täglich mit Hafer und 30 ccm $^1/_{10}$ norm. Salzsäure ohne Saft.

Als Dr. Kjennerud wegen Versetzung in ein Amt außerhalb Christiania das Institut verließ, haben wir seine Versuche teilweise ergänzt. Speziell haben wir auch Versuche mit Weißkohl- und Löwenzahnsaft angestellt, welche mit $^1/_2$ Prozent Zitronensäure gekocht waren; hierzu gesellen sich ein Paar Kontrollversuche mit $^1/_2$ Prozent Zitronensäure ohne Saft. Die Resultate aller dieser Versuche gehen aus vorstehender Zusammenstellung (Tabelle IX) hervor.

Die verschiedenen Arten von Saft werden mit Hafer verfüttert. Vergleicht man die Tabelle IX mit der Tab. VII, so ergibt sich in betreff

73 und 74 Tagen, 2 wurden nach 83 Tagen getötet. Bei allen Tieren wurde jede Lockerung der Zähne und Blutung vermißt, und, obwohl von jedem Tiere 10 bis 22 Rippen, 2 Tibiae und 2 Femora untersucht wurden, ließ sich nirgends eine skorbutische Veränderung des Knochenmarkes nachweisen.



des frisch filtrierten und verfütterten gekochten Saftes des Sauerampfers, daß derselbe, im Gegensatze zu dem entsprechenden Safte des Weißkohls und Löwenzahns, trotz eines Kochens von 10 Minuten Dauer sehr kräftige antiskorbutische Eigenschaften entfaltet. In der Tat scheinen diese Eigenschaften trotz des Kochens ebenso ausgesprochen wie diejenigen der frischen, ungekochten Blätter des Sauerampfers (vgl. Tabelle 4 A).

Etwas anders verliefen die entsprechenden Versuche mit Weißkohl- und Löwenzahnsaft, welche nach einem Zusatz von 2 promill. HCl oder $^1/_2$ proz. Zitronensäure gekocht und dann sofort verfüttert wurden.

Die mit dem salzsauren Weißkohlsaft gefütterten 6 Tiere verendeten nach bzw. 17, 23, 24, 24, 35 und 35 Tagen ohne oder allein mit andeutungsweise vorhandenen skorbutischen Veränderungen. Die entsprechenden 5 Tiere der Tabelle VII, welche bei 100° während 10 Minuten gekochten Weißkohlsaft ohne Säure erhielten, zeigten dagegen alle sowohl gelockerte Zähne wie Blutungen und skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes. Da indessen die letzteren 5 Tiere erst nach bzw. 33, 34, 37, 37 und 60 Tagen verendeten, liegt der Einwand nahe, daß vielleicht auch die Salzsäuretiere eine stärker entwickelte Krankheit dargeboten hätten, wenn sie nicht so früh eingegangen wären. Dieser Einwand trifft dagegen nicht zu, wenn man die letzteren 5 Tiere mit den 4 Zitronensäuretieren der Tabelle IX vergleicht. Diese verendeten nämlich nach bzw. 32, 53 und 57 Tagen, während das 4. am 90. Tage getötet wurde. Bei dem letzteren waren zwar verbreitete mikroskopische Veränderungen der gewöhnlichen Art im Knochenmarke nachweisbar; dagegen wurden dieselben bei den übrigen 3 Tieren vermißt, und bei keinem der 4 Tiere fanden sich weder Lockerungen der Zähne noch Blutungen.

Was die Versuche mit frisch gekochtem und verfüttertem salzsaurem Löwenzahnsaft anbelangt, wurden zufolge der Tabelle IX drei Versuchsreihen mit je 4 Tieren angestellt. Die Tiere der ersten Reihe verendeten nach bzw. 20, 25, 40 und 40, diejenigen der zweiten Reihe nach bzw. 21, 24, 27 und 49 Tagen. Mit einer Ausnahme (2 positive von 15 untersuchten Rippen) ließen sich bei diesen 8 Tieren keine Zeichen eines Skorbuts nachweisen. Dagegen verendeten die entsprechenden 3 mit gekochtem Löwenzahnsafte ohne Säure gefütterten Tiere der Tabelle VII (welche mit den Säuretieren parallel gefüttert wurden) nach 22 bis 25 Tagen, und zwar alle mit schwerem Skorbut. In Betracht dieser Kontrolltiere ist anzunehmen, daß der Salzsäurezusatz auch in der 3. der erwähnten Versuchsreihen einen günstigen Einfluß ausgeübt hat. Zwar waren bei allen 4 Tieren dieser Reihe skorbutische Veränderungen zugegen. (Zum Teil waren sie allerdings wenig verbreitet.) Indessen betrug die Lebensdauer dieser Tiere bzw. 40, 49, 49 und 54 Tage, d. h. sie war bedeutend länger als diejenige der 3 erwähnten, parallel gefütterten Kontrolltiere. — Dagegen verendeten die mit $^1/_2$ Prozent zitronensaurem Löwenzahnsafte gefütterten 4 Tiere schon nach bzw. 27, 27, 28 und 28 Tagen, und zwar zeigten alle einen schweren Skorbut. D. h. im Gegensatze zu der Salzsäure hatte die Zitronensäure die Hitzebeständigkeit des Saftes nicht merkbar erhöht.



Schließlich zeigt die Tabelle IX, daß die antiskorbutischen Eigenschaften, welche im frisch gekochten Safte des Sauerampfers wie im entsprechenden, mit Salz- bzw. Zitronensäure versetzten Safte des Löwenzahns bzw. Weißkohls vorhanden waren, nach einer Aufbewahrung in geschlossenem Gefäße von der Dauer von etwa $2^1/_2$ bis 3 Monaten vernichtet wurden.

Aus dieser Zusammenstellung erhellt, daß ein Zusatz von $^1/_2$proz. Zitronensäure die Hitzebeständigkeit des Saftes des Weißkohls, nicht aber diejenige des Löwenzahnsaftes erhöht. Dagegen wird die letztere durch 2promillige Salzsäure günstig beeinflußt; ob dies sich auch auf den Weißkohl bezieht, ist durch fortgesetzte Versuche zu entscheiden.

Auf der anderen Seite gelang es aber nicht nachzuweisen, daß eine saure Reaktion den Einfluß übt, daß die antiskorbutischen Eigenschaften auch nach einem längeren Aufbewahren vorhanden sind. Dies negative Resultat bezieht sich auch auf den sauren Saft des Sauerampfers. Wir haben also durch diese Versuche nur teilweise eine gewisse Übereinstimmung zwischen den hier besprochenen Arten von Pflanzensäften auf der einen und dem Zitronensaft auf der anderen Seite erzielt. Und zwar ist der Unterschied — bezüglich der Haltbarkeit bei Aufbewahrung — von sehr prinzipieller Art.[1]

Bevor wir weiter gehen, möchten wir noch hervorheben, daß auch der Umstand, daß ein Zusatz von Salzsäure zum Löwenzahnsafte, statt seine antiskorbutische Wirkung zu neutralisieren, die Hitzebeständigkeit desselben erhöht, mit der S. 93 ff. besprochenen Azidosehypothese im schroffen Widerspruch steht.

Infolge der oben besprochenen Resultate bestand die Möglichkeit, die spezifischen Bestandteile der antiskorbutischen Nahrungsmittel mittels Säuren zu extrahieren. Wir haben bisher zwei Versuche dieser Art angestellt. Sie beziehen sich auf getrockneten Weißkohl, welcher unmittelbar nach dem (8 bis 14 tägigen) Trocknen im Brutschranke bei 37° C extrahiert wurde und deshalb zufolge des S. 82 erwähnten Versuches noch in annähernd vollem Besitze seiner antiskorbutischen Eigenschaften war.

[1] Es ist jedoch möglich, daß insofern ein stärkerer Gehalt von Säure ein anderes Resultat ergeben wird. Zitronensaft enthält nämlich 7 Prozent Zitronensäure. Als wir aber versuchten, Meerschweinchen mit 7 prozentigem zitronensaurem Weißkohlsafte zu füttern, fraßen sie fast nichts.



Der erste Versuch wurde mit Kohl ausgeführt, welcher $^1/_2$ Stunde mit $^1/_2$ proz. wässeriger Lösung von Zitronensäure in einem offenen Gefäße bei 100° gekocht wurde; dann wurde dekantiert und der zurückbleibende Kohl in einem Tuche ausgepreßt, worauf die ganze Flüssigkeit durch Filtrierpapier filtriert wurde. Pro Tier und Tag verwendeten wir so viel des getrockneten Kohls, wie 30 grm des frischen Nahrungsmittels entsprach. Sonst erhielten die Tiere so viel Hafer, wie sie fressen wollten.

Der Versuch wurde mit 8 Tieren angestellt. Sie wurden alle am 73. Tage getötet. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in der Tabelle X resümiert:

Tabelle X. Versuche mit einem $^1/_2$ prozent. zitronensauren wässerigen Auszug von getrocknetem Weißkohl.

(+ bedeutet ein positives, — ein negatives Resultat der Untersuchung.)

Nahrung	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jed. Tieres bei Anfang und Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbut. Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikrosk. unters. Knochen		
				Rippen-epiphysen	Knie-gelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Hafer und $^1/_2$ prozentiger zitronensaurer wässeriger Auszug von getrocknetem Weißkohl	73 (getötet)	409—323	—	—	—	13 —	2 —	2 —
	„	375—271	—	—	—	14 —	2 —	2 —
	„	362—214	—	—	—	17 —	2 —	2 —
	„	340—186	—	—	—	17 —	2 —	2 —
	„	430—289	—	—	—	13 —	2 —	2 —
	„	407—240	—	—	—	15 —	2 —	2 —
	„	383—359	—	—	—	14 —	2 —	2 —
	„	370—286	—	—	—	17 —	2 —	2 —

Wie man sieht, hatten alle Tiere, und zwar sehr stark, an Gewicht abgenommen. Trotzdem und trotz der langen Versuchsdauer zeigte kein einziges der Tiere irgend ein skorbutisches Symptom. Vergleicht man diese Tiere mit denjenigen der Tabelle II, welche mit Hafer ohne Zulage gefüttert wurden, wie auch mit so vielen anderen Meerschweinchen, welche in der vorhergehenden Darstellung besprochen sind, so ergibt sich, daß der zitronensaure wässerige Auszug des getrockneten Weißkohls in der Tat eine kräftige antiskorbutische Wirkung ausübte.

Der 2. Versuch bezieht sich auf frisch getrockneten Weißkohl, welcher mit absolutem Alkohol mit oder ohne einen Zusatz von $^1/_2$ Prozent Zitronensäure ausgezogen wurde. Abgewogene Mengen des Kohls wurden mit der 4fachen Menge des betreffenden neutralen oder zitronensauren Alkohols extrahiert; darauf wurde dekantiert, filtriert und



das Filtrat mittels eines elektrischen Flügelventilators in großen flachen Glasschalen bei Zimmertemperatur zur Trockne eingedampft. Von dem gewogenen Rückstand erhielt jedes Tier täglich so viel, wie einer bestimmten Menge des verwendeten getrockneten Kohls entsprach; letztere Menge entsprach wieder 30 ^{grm} des frischen, ungetrockneten Nahrungsmittels. Neben dem Extrakt erhielten die Tiere Hafer ad libitum und Wasser. Es sei noch erwähnt, daß jedesmal so viel Kohl extrahiert wurde, wie einer Fütterung der verwendeten Tiere von 5 bis 6 Tage Dauer entsprach; vor den Fütterungen wurde das Extrakt in einem Schwefelsäure-Exsikkator aufbewahrt.

Das Extrakt mußte den Tieren jeden Tag in Pillenform in den Mund hineingeschoben werden. Das Resultat erhellt aus Tabelle XI.

Vergleicht man diese Zusammenstellung mit der Tabelle II (S. 22), ergiebt sich, daß der durch den neutralen Alkohol erzielte Auszug vielleicht die Lebensdauer der Tiere um wenige Tage verlängerte, während die entsprechende Wirkung des sauren alkoholischen Auszuges unverkennbar, jedoch nicht groß war. Indessen waren auch bei den letzteren Tieren skorbutische Veränderungen vorhanden; allerdings waren dieselben durchgehends bedeutend weniger als bei den mit dem neutralen Auszuge gefütterten Meerschweinchen verbreitet Wir fügen hinzu, daß die zwei Versuchsreihen mit Teilen desselben, frisch getrockneten Kohls ausgeführt wurden.

Diese Resultate waren also nur innerhalb bescheidener Grenzen befriedigend. Vielleicht würden sie besser gewesen sein, wenn der Kohl, statt bei Zimmertemperatur, mit heißem Alkohol extrahiert worden wäre; wir werden deshalb die Versuche wiederholen. Zum Vergleiche sei erwähnt, daß Fraser und Stanton[1] den gegen die Polyneuritis gallinarum Eijkman wirksamen Bestandteil der Reiskleie mit neutralem heißem Alkohol ausgezogen haben. Dagegen extrahierten sie diesen Bestandteil, wie auch Shiga und Kusama,[2] mit salzsaurem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur, wie auch aus den Angaben von Eijkman[3] und Grijns[4] hervorgeht, daß dieser Stoff auch in neutralem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur löslich ist.

Ferner haben wir versucht frisch getrockneten Weißkohl mit Petroläther auszuziehen.

Abgewogene Mengen des Kohls wurden 5 bis 7 Tage 3 mal mit der 3fachen Menge Petroläther in einem Perkolator bei Zimmertemperatur ausgezogen und das Extrakt mittels eines elektrischen Flügelventilators, ebenfalls bei Zimmertemperatur, zur Trockne eingedampft. Auch bei diesen Versuchen wurde für jede Extraktion so viel Kohl verwendet, wie einer Fütterung der Tiere von 5 bis 6 Tagen Dauer entsprach, wie auch diesmal das Extrakt in einem Schwefelsäureexsikkator aufbewahrt wurde. Ferner erhielt auch in diesen Versuchen jedes Tier täglich so viel von dem Extrakt, wie einer bestimmten Menge des verwendeten getrockneten Weißkohls ent-

[1] *Transact. of the Soc. of Trop. Med. and Hygiene.* March 1910.

[2] *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene.* 1911. Beiheft 3.

[3] *Archiv f. Hygiene.* 1906. Bd. LVIII.

[4] *Mededeel. uit het geneeskundig laborat. te Weltevreden.* 2. Serie A. 1911. Nr. 12.

Tabelle XI.

Versuche mit alkohol. (mit oder ohne $^1/_2$ prozent. Zitronensäure bereiteten) Auszügen von getrocknetem Weißkohl. S. 106.
(+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.)

Nahrung	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Gewicht jedes Tieres am Anfang und Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorbut. Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen		
				Rippenepiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Hafer, Wasser und alkoholisches Extrakt von frisch getrocknetem Weißkohl	30	358—195	+	3 +	2 +	9 +, 8 —	1 +, 1 —	2 —
	31	349—170	+	14 +	2 +	14 +, 1 —	2 +	2 +
	31	367—191	+	9 +	1 +	13 +, 3 —	2 +	2 +
	32	339—202	+	8 +	2 + (klein)	9 +, 5 —	2 +	2 +
	32	319—165	+	4 +	—	4 +, 13 —	1 + (And.) 1 —	2 —
	33	314—186	+	9 +	2 +	9 +, 7 —	2 +	2 —
Hafer, Wasser und $^1/_2$ proz. zitronensaur., alkoholisches Extrakt von frisch getrockn. Weißkohl	38	360—160	+ (Andeut.)	6 +	1 +	6 +, 11 —	2 ?[1]	2 ?
	47	324—173	+ „	1 +	—	1 +, 15 —	1 ?, 1 —	2 —
	49	403—222	+	6 +	2 +	6 +, 14 —	1 +, 1 ?	2 —
	49	380—220	+ „	—	—	14 —	2 —	2 —
	50	322—180	+ „	12 +	2 +	2 +, 14 —	1 +, 1 —	2 —

[1] In den mit einem Fragezeichen bezeichneten Knochen bestand statt eines retikulären, bzw. spindelzelligen Gewebes ein ganz kleiner Saum von (teilweise hämorrhag.) Schleimgewebe; dies haben wir sonst bei unseren skorbut. Tieren nicht beobachtet.

Tabelle XII. Versuche mit getrocknetem Weißkohl, welcher mit Petroläther extrahiert war. S. 107.

Nahrung	Lebensdauer	Gewicht	Lockerung der Backenzähne	Rippenepiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Hafer, Wasser und Petroläther-Extrakt von frisch getrocknetem Weißkohl	29	425—205	+	14 +	2 +	12 +, 2 —	2 +	2 —
	33	410—212	+	12 +	2 +	16 +	2 +	2 —
	34	370—200	+	14 +	2 +	18 +	2 +	2 +
Hafer, Wasser und der frisch getrockn. Weißkohl nach der Extraktion mit Petroläther	71 (getötet)	442—671	—	—	—	19 —	2 —	2 —
	71 „	433—505	—	—	—	20 —, 1 +	2 —	2 —
	71 „	440—503	—	—	—	23 —	2 —	2 —
	71 „	374—305	—	—	—	21 —	2 —	2 —

sprach; letztere Menge entsprach wieder 30^{grm} des frischen, ungetrockneten Nahrungsmittels. Schließlich mußten wir auch in diesen Versuchen den Tieren täglich das Extrakt in Pillenform in den Mund hineinschieben. — Als Kontrolle dienten Meerschweinchen, welche den extrahierten Weißkohl erhielten; (derselbe wurde nach der Extraktion mittels des besagten Flügelventilators von dem noch anhaftenden Petroläther befreit).

Auch diesmal erhielten die Tiere neben dem Extrakt usw. Wasser und Hafer ad libitum.

Die Resultate sind in Tabelle XII (S. 108) zusammengestellt.

Vergleicht man diese Zusammenstellung (Tabelle XII) mit den Hafertieren der Tabelle II, ergiebt sich, daß der Petroläther — in Betracht der Lebensdauer der 3 betreffenden Meerschweinchen — vielleicht eine Spur der antiskorbutischen Bestandteile des Kohls ausgezogen hatte. Der überaus größte Teil dieser Bestandteile war dagegen nach der Extraktion fortwährend im Kohl vorhanden. Etwa entsprechende Resultate ergaben die Versuche, welche Grijns[1] wie auch Fraser und Stanton[2] angestellt haben, um den gegen die Polyneuritis gallinarum Eijkman wirksamen Bestandteil der Reiskleie mittels Petroläther auszuziehen. Der erstere fand eine geringfügige Wirkung des Extraktes; in dem Versuche Fraser und Stantons war aber keine Wirkung des Extraktes nachzuweisen.

Auch in bezug auf diese Resultate gilt übrigens vielleicht der Einwand, daß dieselben sich möglicherweise anders gestaltet hätten, wenn die Extraktion z. B. statt bei Zimmer- bei höherer Temperatur ausgeführt worden wäre. Um so mehr, als Kontrollversuche uns gezeigt haben, daß durch das von uns verwendete Verfahren zwar $0 \cdot 702^{\text{grm}}$ einer Portion getrockneten Kohls, welche 1^{kg} des frischen Nahrungsmittels entsprach, extrahiert wurde, daß aber eine darauf folgende protrahierte Extraktion mittels Petroläther im Soxlethapparate noch $0 \cdot 095^{\text{grm}}$ auszuziehen vermochte.

Schließlich heben wir noch hervor, daß wir im Verlaufe der Jahre wiederholt versucht haben, des präventiven Bestandteiles des frisch gepreßten Weißkohlsaftes mittels der Dialyse habhaft zu werden. Es hat sich indessen gezeigt, daß der Saft nach einer 3 bis 4 tägigen Dialyse die meisten, wenn auch nicht alle seine prophylaktischen Eigenschaften verliert, obwohl zu dieser Zeit noch nicht alle Salze aus dem Dialysate verschwunden sind. Gegen diese Versuche kann der Einwand erhoben werden, daß die wirksamen Bestandteile des Weißkohlsaftes wegen ihrer früher besprochenen großen Labilität vielleicht schnell gespalten wurden. Wir haben deshalb auch entsprechende Versuche mit Limejuice angestellt. Trotz der besprochenen großen Haltbarkeit der wirksamen Bestandteile desselben ergaben aber auch diese Versuche das nämliche Re-

[1] *Mededeelingen uit het geneeskundig laborat. te Weltevraeden.* 1911.

[2] *Studies from the institute for med. research, federated Malay states.* Nr. 12. *The etiology of beri-beri. Singapore, Kelly & Walsh.* 1911.

sultat. — Wir erwähnen noch, daß Eijkman[1] und später Shiga und Kusama[2] gefunden haben, daß auch der gegen die Polyneuritis gallinarum wirksame Bestandteil der Reiskleie dialysierbar ist.

Wir sehen auch in den in diesem Kapitel mitgeteilten Versuchen einen Beweis für die Anschauung, daß der Skorbut einer Nahrung zuzuschreiben ist, in welcher gewisse, zurzeit undefinierbare Stoffe fehlen oder in ungenügender Menge zugegen sind, d. h. der Skorbut gehört zu derselben Kategorie der Krankheiten wie die Beriberi. Wir können deshalb auch nicht der Meinung Kohlbrugges beipflichten, welcher die Ursache des Skorbuts in gärungserregenden Bazillen sucht, „denen nur ein geeigneter Nährboden durch kohlehydratreiche Nahrung geboten wird,“ und welche „in noch unbekannter Weise, aber vermutlich nicht durch ihre Gärungsprodukte“ die Krankheit (wie auch die „Beriberi, Cholera nostras, Pellagra und Apthae tropicae“) hervorrufen.[3]

Indessen geht aus der oben gegebenen Darstellung hervor, daß wir noch weit davon entfernt sind, die chemische Natur der wirksamen Bestandteile antiskorbutischer Pflanzen näher studieren zu können. Dasselbe gilt in bezug auf den Mechanismus ihrer Wirkung auf den Körper. In Anbetracht des Umstandes, daß ein Fehlen dieser Stoffe in der Nahrung eine Krankheit des Knochenmarkes der Diaphysenenden hervorruft, liegt es zwar nahe sich vorzustellen, daß eben die Zellen dieses Teiles des Markes die betreffenden Stoffe für irgend einen wichtigen Zweck nötig haben. Wenn dies der Fall, wäre es ferner nicht unwahrscheinlich, daß man in diesem Teile des normalen Knochenmarkes größere Mengen antiskorbutischer Bestandteile aufgespeichert finden könnte. Deshalb hat Dr. Reichborn-Kjennerud im Institute Versuche ausgeführt, um festzustellen, ob frisches, ungekochtes Knochenmark der Diaphysenenden von Röhrenknochen junger Kälber eine antiskorbutische Wirkung auf Meerschweinchen ausübt. Eine solche Wirkung konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Unter diesen Verhältnissen können wir uns zurzeit auch kein Urteil darüber bilden, ob die betreffenden wirksamen Bestandteile als Nahrungsstoffe im engeren Sinne dieses Wortes aufzufassen sind, oder ob sie — wie Schaumann in der letzten seiner anregenden

[1] *Archiv für Hygiene.* 1906.

[2] *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene.* 1911. Beiheft 3.

[3] Die Gärungskrankheiten. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1911. Bd. LX. Orig. S. 223 ff. Über andere Punkte der Arbeit K.'s siehe u. a. S. 30.



Publikationen[1] bezüglich der gegen die Polyneuritis gallinarum wirksamen Stoffe andeutet — als „Katalysatoren“ auf den intermediären Stoffwechsel einwirken.

Zwar haben wir gefunden, daß schon sehr kleine Mengen von frischem Weißkohl genügen, um die Krankheitssymptome in überraschender Weise zu verhüten. Für diese Versuche verwendeten wir fünf Tiere, von denen zwei $2^1/_2$ grm, drei 1 grm Weißkohl pro Tag neben Hafer und Wasser ad libitum erhielten. Die Resultate waren wie folgt:

Nahrung	Lebensd. jedes Tieres in Tagen	Gewicht jed. Tieres bei Anfang und Ende des Versuches in grm	Lockerung der Backenzähne	Blutungen um Anzahl		Skorb. Veränd. d. Knochenm. in Anzahl mikr. unters. Kn.		
				Rippenepiphysen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora
Hafer, Wasser und $2^1/_2$ grm Weißkohl pro Tier und Tag	15	375—185	—	—	—	14 —	1 —	1 —
	28	310—160	+ (Andeut.)	—	—	9 —	1 —	1 —
Hafer, Wasser und 1 grm Weißkohl pro Tier und Tag	47	420—216	+ (Andeut.)	—	—	14 —	1 —	1 —
	53	395—210	—	—	—	17 —	1 —	1 —
	56	415—240	—	—	—	11 —	1 —	1 —

(+ bedeutet ein positives, — ein negatives Ergebnis der Untersuchung.)

Wie man sieht, blieb bei diesen Tieren mit Ausnahme einer Lockerung der Zähne, welche bei zwei derselben andeutungsweise vorhanden war, jedes Zeichen einer skorbutischen Erkrankung aus. Bedenkt man nun, daß frischer Weißkohl höchstens 7 Prozent fester Bestandteile enthält, so waren in dem einen Gramm Weißkohl, welches auf drei der Versuchstiere eine so ausgesprochene präventive Wirkung ausübte, nur höchstens 7 cg solcher Bestandteile enthalten. Bedenkt man ferner, daß der größere Teil dieser Bestandteile aus Zellulose, Zucker und ähnlichen Stoffen bestand, denen eine Bedeutung für die Verhütung der Krankheit nicht beigemessen werden kann, so ist es sehr wahrscheinlich, daß schon verhältnismäßig kleine Mengen antiskorbutischer Verbindungen genügen, um den Bedarf des Organismus zu decken.

Es liegt allerdings a priori nahe, sich vorzustellen, daß die Bedeutung von Stoffen dieser Art darin zu suchen ist, daß sie in irgend einer spezifischen Weise inzitierend auf den Stoffwechsel wirken, — eine Vor-

[1] *Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.* London. Dezember 1911.



stellung, welche der besagten, von Schaumann befürworteten, entsprechen würde. Trotzdem liegt unseres Erachtens auch die Möglichkeit vor, daß es unter denjenigen chemischen Verbindungen, von denen der Haushalt des Organismus nur kleiner Mengen bedarf, auch solche gibt, welche gewissen Körperzellen als Nahrungsstoffe im engeren Sinne dieses Wortes dienen.

Von ähnlichen Ideen wie den von Schaumann befürworteten ausgehend haben wir uns früher vorgestellt, daß die wirksamen Bestandteile der antiskorbutischen Pflanzen vielleicht als Enzyme aufzufassen seien. Dieser Gedanke lag auch aus dem Grunde nicht fern, weil die präventiven Bestandteile des Kohl- und Löwenzahnsaftes so ausgesprochen thermolabil sind. Da indessen, wie wir gesehen haben, diese Thermolabilität durch Säuren erheblich vermindert wird, und da Zitronen- wie auch Himbeer- und Sauerampfer-Saft, wie S. 99 und 103 besprochen, bei 100° oder — was den Himbeersaft betrifft — sogar bei 110° ohne Verlust des antiskorbutischen Vermögens gekocht werden können, trifft die Vorstellung eines Enzyms nicht zu.

Schließlich haben wir im Laufe der Jahre ein paarmal versucht, uns darüber zu orientieren, ob der Körper die antiskorbutischen Bestandteile frischer Pflanzen auch dann verwerten kann, wenn ihm dieselben, statt vom Verdauungskanal, mittels intraperitonealer Einspritzungen zugeführt werden. Wir haben für diesen Zweck zwei Versuchsreihen angestellt. Die eine umfaßt zehn Tiere, von welchen jedes alle 5 Tage 5 ccm frisch gepreßten und filtrierten Weißkohlsaft intraperitoneal eingespritzt erhielt. Die zweite Reihe umfaßt drei Tiere, welche jeden Tag je 2½ ccm Saft, der in derselben Weise präpariert und einverleibt wurde, erhielten. Das Futter bestand in beiden Versuchsreihen aus Hafer und Wasser. Von den ersteren zehn Tieren gingen sieben nach 22 bis 30 Tagen ein, drei wurden am 30. Tage getötet. Bei allen waren ausgesprochen skorbutische Krankheitszeichen vorhanden. Von den drei Tieren, welche täglich je 2½ ccm Saft intraperitoneal erhielten, verendeten zwei am 13. Versuchstage; bei dem einen derselben war eine von 22 untersuchten Rippen skorbutisch erkrankt; sonst aber ließen sich bei diesen zwei Tieren keine Zeichen eines Skorbuts nachweisen. Dagegen waren beim dritten, nach 22 Tagen verendeten Tiere sowohl eine Lockerung der Zähne wie Blutungen um drei Rippenepiphysen vorhanden; auch wurden skorbutische Veränderungen in sechs von 21 untersuchten Rippen und in einer von zwei untersuchten Tibiae, nicht aber in den zwei Femora, mikroskopisch nachgewiesen.

Wir sehen zwar nicht diese Versuche als abgeschlossen an, um so weniger, als es in der letzten Zeit Eijkman[1] gelungen ist, nachzuweisen,

[1] *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene.* 1911. S. 698 ff.



daß die gegen die Polyneuritis gallinarum wirksamen Extrakte von Reisfuttermehl und Hefe nicht nur vom Digestionstractus, sondern auch bei subkutaner Anwendung wirksam sind. Vorläufig waren aber, wie man sieht, die Resultate einer parenteralen Einverleibung des antiskorbutischen Saftes nicht ermunternd.

7. Über Skorbut bei Hunden und Schweinen.

Bevor wir diese Arbeit schließen, erübrigt es noch zu erwähnen, daß wir bisher vergebens versucht haben, mittels Fütterungen der in den vorigen Kapiteln besprochenen Art skorbutische Veränderungen bei Mäusen, Ratten und Katzen hervorzurufen. Dagegen haben wir zufällig zwei Hunde untersucht, bei welchen mikroskopische Veränderungen dieser Art nachzuweisen waren.

Beide Hunde waren während der ersten 2 Monate nach ihrer Geburt mit der Milch ihrer Mutter und dann während 3 bis 4 Monate mit einer gemischten Nahrung gefüttert worden. Darauf fing der Eigentümer an, sie und eine Anzahl anderer Hunde mit Hafermehl, welches mit Wasser gekocht war, hin und wieder auch mit Mais zu füttern; als Zulage erhielten sie in Wasser gekochtes Rindermesenterium ohne Fett. Während dieser Fütterung entstand bei allen Hunden nach und nach eine ausgesprochene Schwäche, weshalb der Eigentümer nach 2 bis 3 Monaten anfing, sie mit sogenannten Hundecakes zu füttern. Jetzt trat schnell eine Besserung ein. Nachdem diese Fütterung einen Monat gedauert hatte, kehrte man wieder zu dem Hafermehl usw. zurück, und zwar wiederum mit der Folge, daß sich im Laufe der folgenden ca. 2 Monate eine ausgesprochene Schwäche einstellte. Man fing deshalb zum zweiten Male an, mit Hundecakes zu füttern, und zwar auch jetzt mit der Folge, daß eine Besserung schnell eintrat. Da indessen zwei Hunde anscheinend an einer Parese der Vorderläufe erkrankt waren, wurde erst der eine und kurz darauf auch der zweite getötet. Wir erhielten leider keine Nerven zur Untersuchung; auch hat man uns nichts über ein eventuelles Vorkommen von Blutungen oder Lockerungen der Zähne mitteilen können. Dagegen erhielten wir von dem einen Tiere vier Rippen sowie das obere Ende der rechten Tibia und das untere Ende des rechten Femurs zur Untersuchung. Vom zweiten Tiere standen nur drei Rippen zur Verfügung. In allen diesen Knochen war mikroskopisch eine breite Schicht von retikulärem oder fibrillärem „Gerüstmark" zwischen den Epiphysen- bzw. Rippenknorpel und das normale Mark der Diaphyse bzw. Rippe eingeschaltet. Auch war die vor-



läufige Verkalkungszone beibehalten. Dagegen schien die Atrophie der festen Knochensubstanz uns auffallend geringfügig zu sein.

Obwohl diese Fälle nach einer Nahrung entstanden, welche der den Meerschweinchenskorbut hervorrufenden entsprach, ist der wiederholte günstige Einfluß der Hundecakes in der Tat etwas überraschend. Dieselben bestehen nämlich aus Mehl, getrocknetem Fleisch, gemahlenen Knochen, wie es scheint, auch aus Fett, d. h. aus Nahrungsmitteln, denen wir, auch was die drei letzteren von ihnen betrifft, a priori geneigt gewesen sind, keinen größeren Wert als „Antiscorbutica" beizumessen. Es liegt deshalb nicht fern zu fragen, ob vielleicht der Skorbut des Hundes nicht genau denselben Gesetzen folgt wie derjenige des Meerschweinchens. Diese Frage kann jedoch erst durch spezielle Untersuchungen über den antiskorbutischen Wert von Knochen usw. erledigt werden.

Erwägungen ähnlicher Art beziehen sich vielleicht auch auf die Versuche, welche Lipschütz[1] und Heubner[2] (u. a. im Anschluß an die anregenden Arbeiten Schaumanns über die Bedeutung eines Ausfalls gewisser Phosphorverbindungen für das Entstehen der Beriberi) mit Hunden angestellt haben.

Die Versuche beziehen sich auf 6 Hunde desselben Wurfes und von einem Alter von $5^1/_2$ Wochen. Dieselben wurden in 3 Gruppen geteilt. Die erste Gruppe umfaßte 2 Hunde, welche eine „phosphorarme" Nahrung erhielten; diese Nahrung bestand pro Tier und Tag aus 50 ^{grm} Eieralbumin Merck, 100 ^{grm} Reis, 40 ^{grm} Zucker, 50 ^{grm} Palmin und 6·25 ^{grm} eines Gemisches verschiedener Salze, welche denjenigen der Hundemilch mit der Ausnahme entsprachen, daß sie keinen Phosphor enthielten.[3] Gruppe 2 umfaßte 3 Hunde, welche täglich mit einer „phosphorreichen Nahrung" gefüttert wurden; d. h. sie erhielten täglich je 20 ^{grm} Eieralbumin Merck, 30 ^{grm} Kasein, 100 ^{grm} Reis, 50 ^{grm} Palmin und 50 ^{grm} eines phosphorreichen Salzgemisches.[4] Gruppe 3 umfaßte den 6. „normal ernährten" Hund; derselbe wurde erst eine Zeit mit Kuhmilch und Weißbrot, später mit Pferdefleisch, Kartoffeln und Reis gefüttert.

Nachdem während der ersten 7 Wochen des Versuches nichts Auffallendes im Aussehen und Verhalten der Tiere beobachtet worden war, erkrankte das eine phosphorarme Tier zu Ende der 7. Woche. Es lag apathisch da, wollte nicht fressen und zeigte vorübergehende tonische

[1] Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. LXII. S. 210.

[2] *Verhandl. der 26. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde.* 1910.

[3] Kaliumchlorid 24·0, Natriumchlorid 16·0, wasserfreies Calciumchlorid 50·0, Magnesiumchlorid 4·0, Ferr. oxyd. sacchar. 6·0.

[4] Monocalciumphosphat 20·0, Mononatriumphosphat 50·0, wasserfreies Calciumchlorid 25·0, Magnesiumchlorid 2·0, Ferr. oxyd. sacchar. 3·0.



Krämpfe. Obwohl diese Erscheinungen schon am anderen Morgen verschwunden waren, und der Hund sonst wieder wie früher war, fielen jetzt sichtbare Erscheinungen an den Beinen auf, indem die Oberschenkel sich O-förmig krümmten, und das Tier nun mit der ganzen Sohle auftrat. Dies Tier wurde sonst nicht näher untersucht. Dagegen wurde jetzt das zweite „phosphorarme" Tier getötet. Es hatte bis dahin sonst nichts Abnormes gezeigt, nur war es nach einem 3tägigen, mit Rücksicht auf eine andere Fragestellung angestellten Hungerversuche, welcher während der Fütterung mit der phosphorarmen Nahrung ausgeführt wurde, auffallend hinfällig gewesen. Zum Vergleich wurde nach einigen Tagen auch das eine der 3 „phosphorreich" gefütterten Tiere getötet. Das Knochensystem des letzteren war sowohl makro- wie mikroskopisch normal. Die mikroskopische Untersuchung wurde von Prof. Schmorl ausgeführt. Derselbe untersuchte auch einige Rippen des „phosphorarmen" Hundes. Er fand in den Epiphysenenden der Rippen unregelmäßig angeordnete und weniger dicht stehende Knochenbälkchen; auch war „das Mark zellarm, zeigte den Charakter des sog. Gerüstmarkes" und war von größeren Blutextravasaten durchsetzt. Eine präparatorische Knorpelverkalkung fehlte fast ganz. „Nach Schmorls Erfahrungen besitzen die hier gefundenen Veränderungen eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit den Störungen des Knochenwachstums, wie wir sie bei Morbus Barlow finden"; aber sie können mit letzterem vorläufig nicht ganz identifiziert werden, „weil sich doch kleine Unterschiede finden, besonders aber, weil sich die mikroskopischen Untersuchungen nur auf einige wenige Knochen beschränken mußten".

Sonst sei erwähnt, daß die 2 „phosphorarmen" Hunde im Laufe der 7 Wochen eine Gewichtszunahme von bzw. 109·1 und 80·4 (der getötete), durchschnittlich von 94·7 Prozent, die „phosphorreichen" von bzw. 92·7 (der getötete), 141·7 und 158·3, durchschnittlich von 130·9, und der normal ernährte Hund von 169·6 Prozent zeigte. Untersuchungen bezüglich des Phosphoransatzes führten nur in der ersten Zeit der Versuche zu befriedigenden Ergebnissen; der Ansatz betrug pro Tag und Kilo bei einem phosphorarmen Tier 0·008, bei einem phosphorreichen 0·13 und beim Normaltier 0·14 grm.

Über Blutungen und Lockerungen der Zähne liegt — wie bei den von uns untersuchten Hunden — nichts vor.

Die Anzahl der näher untersuchten Hunde war also insofern klein, als von jeder der „phosphorarmen" und „phosphorreichen" Gruppen nur ein Tier mikroskopisch untersucht wurde. Auch war die Beobachtungsdauer (7 Wochen) zu kurz, um die Möglichkeit auszuschließen, daß die „phosphorreiche" Nahrung statt die Krankheit zu verhindern nur das Auftreten derselben verzögerte. Deshalb sind noch weitere Untersuchungen nötig um festzustellen, ob z. B. der von L. und H. befürwortete Phosporhunger für das Entstehen des Skorbuts beim Hunde ausschlaggebend ist. Jedenfalls sind diese Versuche schon deswegen sehr beachtenswert, weil sie zeigen, daß durch eine bestimmte Nahrung Knochenveränderungen,



welche den skorbutischen im höchsten Grade ähnlich sind, beim Hunde hervorgerufen werden können.

Außer bei Hunden haben wir auch Skorbut bei Schweinen entstehen sehen. In der Tat haben wir nach und nach die Krankheit bei einer größeren Anzahl von Schweinen experimentell hervorgerufen, indem wir sie unter anderm teils ausschließlich mit Roggenbrot, teils mit Roggenbrot und einer täglichen Zulage von $^1/_4$ bis $^1/_2$ kg frischem, bei 100, 110 oder 120° während $^1/_2$ bis 1 Stunde gekochtem Rindfleisch fütterten. Auch entstand die Krankheit nach Reisgraupen („geschältem" Reis) nebst einer täglichen Zulage von getrocknetem, bei 100° gekochtem Fisch und kleinen Mengen frischer gekochter Kartoffeln. Die Tiere starben durchgehend nach etwa 4 bis 6 Monaten mit gelockerten Vorderzähnen, zum Teil, aber nicht immer, auch mit Blutungen in den Weichteilen, bisweilen auch in der Haut. In der letzteren traten teils größere Suffusionen auf, teils, aber selten, auch Petechien, welche, wie dies so oft beim menschlichen Skorbut vorkommt, in den Haarbälgen auftraten. In einem Falle (Roggenbrot und Fleisch) sahen wir massenhafte Petechien in der Haut der Brust und des Bauches.

Was das Zahnfleisch betrifft, war dasselbe teils normal, teils in der Umgebung eines oder einiger Vorderzähne ein wenig aufgelockert und hyperämisch; in ein paar Fällen waren auch tiefere Ulzerationen desselben zugegen. Hierzu gesellten sich konstant mehr weniger, meistens stark verbreitete Veränderungen des Knochenmarkes, welches genau an denselben Stellen, wie dies in bezug auf Meerschweinchen und die soeben erwähnten zwei Hunde besprochen worden ist, erkrankt war. Hier war das Knochenmark in ein zellenarmes Bindegewebe umgewandelt, welches zwar im Gegensatze zu dem Skorbut des Meerschweinchens und der Mehrzahl der beschriebenen Fälle von menschlichem, infantilen Skorbut, statt aus einem retikulären oder spindelzelligen, meistens aus einem homogenen, schleimartigen Gewebe bestand. Sonst stimmte aber das Bild mit demjenigen des Skorbuts in der Hauptsache überein.

Wir sehen also, daß frisches, gekochtes Fleisch, selbst wenn es nur bei 100° gekocht ist, wie dies zufolge der S. 47 besprochenen Beobachtungen zu erwarten war, selbst in nicht unerheblicher Menge keinen ausgesprochenen antiskorbutischen Einfluß ausübt.

Sonst ist noch zu erwähnen, daß bei den überaus meisten dieser Tiere nach und nach ausgesprochene Lähmungen entstanden, welche sich mittels mikroskopischer Untersuchung als durch eine mehr weniger, meistens recht verbreitete typische Polyneuritis verursacht erwiesen. Insofern — aber auch nur in dieser Beziehung — unterschieden sich

also die Schweine von den Meerschweinchen, bei welchen eine ausgesprochene typische Polyneuritis, wie S. 12 besprochen, nur sehr selten in nennenswerter Verbreitung auftrat.

Zufolge dieser Polyneuritis repräsentiert der experimentelle Skorbut des Schweines ein Grenzgebiet zwischen dem typischen Skorbut und der Beriberi. Da wir die letztere Krankheit, insofern sie auf norwegischen Schiffen auftritt, in einer späteren Arbeit zu besprechen beabsichtigen, und die Fütterungen der Schweine zum Teil mit Rücksicht auf dies Auftreten angestellt wurden, gehen wir auf die Einzelheiten der Fütterungen wie auf die übrigen Erscheinungen, welche für eine Verwandtschaft zwischen Skorbut und Beriberi sprechen können, in dieser Darstellung nicht näher ein.

Rückblick.

Wir haben in den vorigen Kapiteln dieser Arbeit gesehen, daß

1. Meerschweinchen, welche ausschließlich mit den verschiedensten Arten Getreidekorn oder mit Brot gefüttert werden, durchgehend innerhalb etwa eines Monates an einer Krankheit verenden, welche pathologisch-anatomisch in allen wesentlichen Beziehungen mit dem menschlichen Skorbut übereinstimmt. D. h. es entsteht eine Lockerung der Zähne, zum Teil auch eine Hyperämie des Zahnfleisches, in welchem scheinbar konstant unter dem Mikroskope Blutungen nachweisbar sind. Zahnfleischgeschwüre kommen dagegen nur ganz ausnahmsweise vor. Ferner entstehen meistens die auch beim menschlichen Skorbut häufigen Blutungen in den die Knochen-Knorpelgrenzen der Rippen umgebenden Weichteilen, wie auch Blutungen der Weichteile der Extremitäten, vor allem der Kniegegenden, sehr häufig vorkommen. Auch sind — ebenfalls in Übereinstimmung mit dem menschlichen Skorbut — Epiphysenlösungen der Röhrenknochen, besonders der oberen Epiphysen der Tibiae, häufig nachzuweisen. Schließlich kommen die für den infantilen Skorbut des Menschen charakteristischen mikroskopischen Veränderungen des Knochenmarkes fast konstant bei den erkrankten Meerschweinchen vor. Dagegen sind Blutungen in der Haut selten; auch dies ist jedoch öfters beim infantilen Skorbut des Menschen beobachtet (1. Abschnitt, Kapitel 1, S. 2 ff., und Kapitel 2, S. 12 ff.).

2. Veränderungen entsprechender Art traten dagegen bei Meerschweinchen, welche ausschließlich mit Weißkohl, Karotten oder Löwenzahn gefüttert wurden, nicht ein, und dies, obwohl auch diese



Tiere zum Teil mit demselben großen Gewichtsverluste (30 bis 40 Prozent) wie die unter 1. besprochenen Tiere verendeten. Umgekehrt läßt es sich nachweisen, daß die skorbutischen Veränderungen nach einer einseitigen Fütterung mit Getreide schon zu einer Zeit eintreten, wo keine Gewichtsabnahme oder allein eine Gewichtsabnahme von wenigen Gramm vorhanden ist. Daß die skorbutischen Veränderungen auf einer einfachen Inanition beruhen, ist deshalb ausgeschlossen (1. Abschnitt, Kapitel 3, S. 30ff.).

3. Es finden sich in der Literatur zahlreiche Mitteilungen über Fälle von menschlichem Skorbut, welche nach derselben oder einer ähnlichen Nahrung wie diejenige, welche die Krankheit des Meerschweinchens hervorruft, entstanden sind (1. Abschnitt, Kapitel 4, S. 35ff.).

4. Es finden sich in der Literatur zahlreiche Mitteilungen über den prophylaktischen bzw. heilenden Einfluß frischer sog. antiskorbutischer Vegetabilien auf menschlichen Skorbut (2. Abschnitt, Kapitel 1, S. 40ff.).

5. Hiermit stimmt es, daß auch die Meerschweinchenkrankheit durch rohe „antiskorbutische" Vegetabilien der verschiedensten Art fast oder ganz verhütet oder günstig beeinflußt wird (2. Abschnitt, Kapitel 2, S. 50ff.). Auch zeigen einige Versuche, daß die Krankheit durch diese Nahrungsmittel geheilt wird (Kapitel 3, S. 63ff.). Was frische gekochte „Antiskorbutica" betrifft, ist der Einfluß derselben meistens, wenn auch nicht immer, bedeutend schwächer, immerhin aber günstig. Was den Weißkohl betrifft, schädigt ein Kochen bei 110 bis 120° seine antiskorbutischen Eigenschaften bedeutend mehr wie gewöhnliche Siedehitze (2. Abschnitt, Kapitel 2, S. 62—63).

6. In Übereinstimmung mit Erfahrungen über menschlichen Skorbut verlieren eine Reihe antiskorbutischer Vegetabilien auch jede oder den größeren Teil ihrer prophylaktischen Wirkung auf den Skorbut des Meerschweinchens durch längeres Trocknen; dies gilt in bezug auf Kartoffeln, Karotten, Löwenzahn und Weißkohl. Doch scheint es, als ob die Wirkung des Weißkohls länger beibehalten wird, wenn er in offenen Gefäßen im Brutkasten bei 37°, als wenn er bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird. Dies scheint darauf zu beruhen, daß die relative Feuchtigkeit im Brutkasten bedeutend geringer als bei Zimmertemperatur ist. Im Gegensatze zum Weißkohl verliert der Löwenzahn seine antiskorbutische Wirkung sofort nach dem Eintrocknen (2. Abschnitt, Kapitel 4, S. 71ff.).

7. Frisch gepreßter Saft von Weißkohl verliert — im Gegensatze zu den Weißkohlblättern — schon den größeren Teil seiner antiskorbutischen Eigenschaften, wenn er 10 Minuten auf 60, 70 oder 100° erhitzt wird. Da die betreffenden Tiere während der Versuche täglich allen Saft auftranken, kann das Entstehen der Krankheit nicht, wie von einigen



Forschern hervorgehoben, durch eine verminderte Zufuhr von alkalischen Salzen bzw. durch eine Azidose erklärt werden. Auch verliert der Weißkohlsaft seine antiskorbutischen Eigenschaften durch eine längere Aufbewahrung bei Zimmertemperatur oder im Gefrierkasten. Das letztere gilt auch in bezug auf den gepreßten Saft des Löwenzahns, welcher ebenfalls seine prophylaktischen Eigenschaften durch kurzes Erhitzen einbüßt (2. Abschnitt, Kapitel 5, S. 87 ff.).

8. Statt in einer Azidose ist die Ursache des Skorbuts darin zu suchen, daß in der Nahrung chemische Verbindungen bisher unbekannter oder unbeachteter Natur fehlen oder in ungenügender Menge vorhanden sind. Von diesen Verbindungen gibt es nicht nur eine, sondern mehrere. Erstens verliert nämlich, wie sub 6 erwähnt, der Löwenzahn im Gegensatze zum Weißkohl seine antiskorbutischen Eigenschaften sofort wenn er eingetrocknet ist. Zweitens widerstehen die an und für sich nicht stark wirkenden antiskorbutischen Bestandteile des Zitronensaftes der Siedehitze, während dieselbe die entsprechenden Bestandteile des Weißkohl- und Löwenzahnsaftes schwer schädigt oder zerstört. Es mag doch sein, daß dieser Unterschied auf dem Säuregehalte des Zitronensaftes beruht, indem auch der saure (aber stark antiskorbutische) Himbeersaft (Dr. Fürst) und Sauerampfersaft (Dr. Reichborn-Kjennerud) ohne seine antiskorbutischen Eigenschaften zu verlieren gekocht werden kann (der erstere sogar 1 Stunde bei 110°). Auch kann die Hitzebeständigkeit des Weißkohl- und Löwenzahnsaftes durch einen Zusatz von Säure erhöht werden; im Gegensatze zum Zitronensafte ist es uns aber bisher nicht gelungen, Weißkohl- und Löwenzahnsaft auf die Dauer haltbar zu machen; auch büßte der Saft des Sauerampfers seine prophylaktischen Eigenschaften ein, wenn er längere Zeit aufbewahrt wurde.

Mittels Kochen mit $^1/_2$ Prozent zitronensaurem Wasser läßt sich aus frisch getrocknetem Weißkohl ein stark antiskorbutischer Auszug bereiten. Ein kalter Auszug mit $^1/_2$ Prozent zitronensaurem absoluten Alkohol, nicht aber mit absolutem Alkohol ohne Säure, verlängert in nicht zu verkennender Weise die Lebensdauer der Meerschweinchen; auch die mikroskopischen Veränderungen des Knochensystems wurden durch den sauren Auszug günstig beeinflußt. — In kaltem Petroläther sind die antiskorbutischen Verbindungen nicht oder nur in minimaler Menge löslich, und es gelang uns nicht, ihrer mittels der Dialyse habhaft zu werden.

Über die Natur und Wirkungsweise der besagten Verbindungen haben wir uns bisher kein Urteil bilden können. Intraperitoneale Einspritzungen von frisch gepreßtem Weißkohlsaft blieben bisher ohne prophylaktischen Erfolg (2. Abschnitt, Kapitel 6, S. 93 ff.).

9. Wir haben auch bei 2 Hunden skorbutische Veränderungen des Knochensystems nachgewiesen; dieselben waren von ihrem Eigentümer während langer Zeit mit Hafermehl, welches mit Wasser gekocht war, nebst Rindermesenterium gefüttert worden. Ferner haben wir die Krankheit wiederholt experimentell bei Schweinen hervorgerufen, und zwar wurden die Tiere u. a. mit Roggenbrot, mit Roggenbrot und gekochtem Rindfleisch oder mit Reis und getrocknetem gekochtem Fisch gefüttert. Bei der Mehrzahl der Tiere entstand neben skorbutischen Veränderungen eine meistens recht erhebliche Polyneuritis (2. Abschn., Kapitel 7, S. 113ff.).

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—III.)

Die Figuren 1—3 beziehen sich auf Knochen von verschiedenen Meerschweinchen, welche mit Hafer und Wasser gefüttert waren. Die Knochen waren mittels Trichloressigsäure dekalziniert, die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Fig. 1. Schnittpräparat des oberen Endes einer Tibia. Zeiss Objekt. a², Okular 1; Zeichenprisma; mit Tusche gezeichnet. Unterhalb des Epiphysenknorpels eine ausgesprochene Schicht helles Mark; in demselben erscheinen zahlreiche kleinere Reste der Spongiosabälkchen. Besonders links ist die Subst. cortic. stark atrophiert.

Fig. 2. Vordere Enden von zwei Rippen mit ihren Knorpeln (Schrägschnitt). Photographie einer farbigen Tafel, welche eine entsprechende, mittels Zeichenprisma aufgenommene Zeichnung in vergrößertem Maßstabe wiedergab. In dem „hellen Marke“ sieht man einige dunkle Reste der Spongiosabälkchen. Die entsprechende Subst. corticalis ist stark atrophiert bzw. fehlt ganz.

Fig. 3. Vorderes Ende einer Rippe mit entsprechendem Knorpel. Leitz Obj. 3, Okular 1, mit Tusche gezeichnet. Der dunkle Saum des Knorpels ist die persistierende vorläufige (präparatorische) Verkalkungszone (in Figg. 1 u. 2 wegen der geringen Vergrößerung nicht deutlich sichtbar). Im hellen Marke Reste der Spongiosabälkchen. Atrophie der Subst. corticalis.

Fig. 4. Meerschweinchen. Brustbein mit einigen Rippen; Blutungen an den Knochen-Knorpelgrenzen der letzteren. Natürliche Größe. Fütterung: Hafer, Wasser und getrockneter Weißkohl.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Christiania.]

Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen Skorbuts des Meerschweinchens.

Von

Valentin Fürst,
I. Assistenten der medizin. Klinik B des Reichshospitals in Christiania.

An die Untersuchungen Axel Holsts und Frölichs anknüpfend, habe ich von Mai 1908 bis Oktober 1910 im hygienischen Institut zu Christiania eine Reihe weiterer Versuche über die Ätiologie des Meerschweinchenskorbuts angestellt, von welchen schon einige in der Arbeit Holsts und Frölichs erwähnt sind. Meine übrigen Versuche sind in der folgenden Darstellung besprochen.

1. Versuche mit getrockneten Erbsen, Linsen und Mandeln.

Wie schon früher erwähnt, wurde ein großer Teil von Holsts und Frölichs Tieren, die an Skorbut erkrankten, mit Getreidekörnern gefüttert. Es könnte nun naheliegen, anzunehmen, daß ein ausschließliches Füttern mit anderen Samensorten dahin führen würde, daß die Versuchstiere an Skorbut nicht erkrankten.

Für solche Versuche hielt ich es für richtig, Samen zu wählen, die hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung stark von den Getreidesorten abweichen. Vielleicht ließe sich dann Klarheit darüber gewinnen, oder wenigstens ein Haltepunkt dafür finden, ob eine Verschiedenartigkeit in der Zusammensetzung der Nahrungsmittel, so wie sie durch die all-



gemeine chemische Analyse des Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Salzgehaltes erwiesen werden kann, von entscheidender Bedeutung für das Entstehen oder Ausbleiben des Meerschweinchenskorbuts ist.

Für diese Versuche wählte ich gelbe und grüne Erbsen, Linsen und Mandeln.[1] Die chemische Zusammensetzung dieser Nahrungsmittel ersieht man aus untenstehender Tabelle, wo auch Hafer vergleichsweise mit aufgeführt steht.[2]

	N-Substanz	Fett	Extraktstoffe	Cellulose	Asche
Gelbe Erbsen .	23·4 Prozent	1·9 Prozent	52·7 Prozent	5·8 Prozent	2·8 Proz.
Linsen . . .	26·0 „	1·9 „	52·8 „	3·9 „	3·0 „
Mandeln . . .	21·4 „	53·2 „	13·2 „	3·9 „	3·0 „
Hafer	10·2 „	5·2 „	59·7 „	10·0 „	3·0 „

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Erbsen und Linsen einen bedeutend höheren Eiweißgehalt, aber weniger Fett als Hafer besitzen. Extraktstoffe und Asche sind in den drei Samenarten prozentisch ungefähr die nämlichen.

Mandeln dagegen haben einen etwa doppelt so großen Eiweiß- und einen 10 mal so großen Fettgehalt als Hafer, aber nur den vierten Teil seines Gehalts an Kohlenhydraten; während der Aschengehalt dieser beiden Nahrungsmittel prozentisch völlig gleich ist.

Ehe ich jedoch zu einer näheren Besprechung meiner Versuche übergehe, möchte ich hier die Bemerkung einschieben, daß derartige chemische Analysen wie die hier angeführten für die vorliegende Frage im großen und ganzen von geringem Wert sind. Man erfährt zwar den prozentischen Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Salzen, aber aus verschiedenen Versuchen wissen wir ja, daß die Eiweißstoffe nicht alle denselben Wert für die Ernährung haben, daß sie einander nicht völlig ergänzen.[3] Auch wissen wir, daß „Fett“ in den Analysetabellen verschiedene Nahrungsstoffe umfaßt, deren Wert für die Ernährung nicht gänzlich ergründet ist. Vor allen Dingen kann aber „Asche“ die verschiedensten Verbindungen umfassen, selbst wenn der Aschengehalt der verschiedenen Nahrungsmittel prozentisch der gleiche ist.

[1] Ich habe auch Versuche mit gewöhnlichen braunen Bohnen, sowie mit grünen und weißen Bohnen angestellt; diese führten jedoch zu keinem Resultat, da die Meerschweinchen sie nicht fressen wollten.

[2] J. König, *Chemie der menschl. Nahrungs- u. Genußmittel.* Berlin 1904. Bd. II.

[3] Willcock u. Hopkins, *Journal of Physiology.* 1906. Bd. XXXV. S. 88. — Falta u. Noeggerath, Hofmeisters *Beiträge.* 1906. Bd. VII. S. 313. — Röhmann, *Allg. med. Centralzeitung.* 1908. S. 129.



Bei den hier angeführten Nahrungsmitteln läßt sich dies letztere sehr leicht konstatieren. Ich habe Haferkörner und gewöhnliche getrocknete gelbe und grüne Erbsen eingeäschert, die Asche in Wasser aufgelöst und die Azidität bzw. Alkalität bestimmt. Den Haferkörnern hatte ich vor der Einäscherung n/10 $Ba(OH)_2$ zugesetzt. Die gefundenen Werte wurden auf 100 ^{grm} Samenkörner, so wie ich sie zu meinen Versuchen benutzte, umgerechnet. Hier ist das Ergebnis:

Die Asche v. 100 ^{grm} gelb. Erbsen ist so stark alkalisch wie 0·576 ^{grm} NaOH
" " " " grünen " " " " " " 0·492 " "
" " " " Haferkörnern " " " sauer " 0·510 " H_2SO_4.

Hieraus ersieht man, daß Haferkörner eine stark saure Asche haben, während die Asche der gelben und grünen Erbsen alkalisch ist; und doch ist die Asche dieser verschiedenen Nahrungsmittel prozentisch ungefähr die nämliche (vgl. obige Tabelle).

Ich werde später hierauf zurückkommen, zuerst muß ich aber die Ergebnisse der Versuche mit gelben und grünen Erbsen, sowie mit Linsen mitteilen. Die Tiere jeder Versuchsreihe wurden ausschließlich mit einem dieser Nahrungsmittel gefüttert; außerdem erhielten sie Wasser. Die Erbsen usw. wurden verabreicht, wie sie im Handel vorkommen, d. h. sie waren trocken und ganz — weder gemahlen noch eingeweicht.

5 Tiere erhielten gelbe Erbsen, sie lebten 29 bis 55 Tage lang; 2 der Tiere hatten ausgesprochene sowohl makro- wie mikroskopische Zeichen von Skorbut. 2 zeigten geringe skorbutische Symptome und eins war bei seinem Tode nach 41 Tagen, abgesehen von losen Zähnen, ganz frei von Skorbut. (1—5.[1])

4 Tiere wurden mit grünen Erbsen gefüttert. Ihre Lebzeit betrug 57 bis 131 Tage. 1 Tier hatte nach 64 Tagen sowohl makro- wie mikroskopisch Skorbut. 2 boten nach 57 und 58 Tagen keine makroskopischen, wohl aber unbedeutende mikroskopische skorbutische Knochenveränderungen dar. Das letzte Tier lebte 131 Tage lang und zeigte bei seinem Tode keinerlei Anzeichen der Krankheit. (6—9.)

[1] Diese und die im folgenden in Klammern angeführten Zahlen des Textes beziehen sich auf die Nummern der betreffenden Tiere in der Tabelle am Schlusse dieser Arbeit. In dieser Tabelle ist angeführt: das Gewicht jedes Tieres in Gramm bei Beginn und Schluß des Versuches und seine Lebzeit in Tagen seit Beginn des Versuches, weiter, ob die Backenzähne locker (+) oder fest (—) waren, ob Blutungen um die vordersten Enden der Rippen und Kniee vorhanden waren und ihre Anzahl, sowie das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Knochen. Was diese letztere betrifft, so bedeutet + typische skorbutische Veränderungen, — daß solche nicht nachgewiesen werden konnten. Andeutungsweise + bezeichnet, daß sich skorbutische Veränderungen in dem betreffenden Knochen vorfanden, daß diese aber sehr unbedeutend waren.



Von den 4 Tieren, die Linsen und Wasser erhielten, starb eins nach 35 Tagen mit Skorbut. Die 3 andern lebten 37 bis 117 Tage lang. Das am längsten lebende zeigte mikroskopisch eine zweifelhafte skorbutische Affektion des Schenkels, aber sonst waren diese 3 Tiere, mit Ausnahme davon, daß 2 gelockerte Zähne hatten, ganz frei von der Krankheit. (10—13.)

Dem Angeführten ist zu entnehmen, daß Tiere, die ausschließlich mit trocknen gelben Erbsen, mit trocknen grünen Erbsen oder mit trocknen Linsen gefüttert werden, auch an Skorbut erkranken können, aber durchgehends tritt die Krankheit erst nach viel längerer Zeit und in milderer Form auf, d. h. bei der mikroskopischen Untersuchung findet man nur wenige Knochen mit skorbutischen Veränderungen, und bei einzelnen Tieren kann man, selbst wenn sie erst nach sehr langer Zeit eingehen, überhaupt keine skorbutischen Erscheinungen wahrnehmen.

Das Ergebnis ist also ein wesentlich verschiedenes, je nachdem man mit Hafer allein oder mit den erwähnten Hülsenfrüchten füttert.

Die Frage, die nun entsteht, ist, ob die verschiedene Wirkung dem Umstand zuzuschreiben ist, daß der Gehalt der verwendeten Hülsenfrüchte an Eiweißstoffen ein anderer als der des Hafers ist, oder ob die Wirkung von den Salzen abhängig ist — besonders ob die alkalische Reaktion der Asche der Hülsenfrüchte einen entscheidenden Einfluß auf das späte Entstehen bzw. auf das Ausbleiben der Krankheit übt.

Bezüglich der ersten Frage, ob der große Eiweißgehalt der erwähnten Nahrungsmittel bzw. ob ihr Gehalt an besonderen Eiweißstoffen das späte Auftreten der Krankheit bzw. ihr Ausbleiben bedinge, sei folgendes bemerkt:

Die Eiweißstoffe sind bekanntlich Kolloide; in den trocknen Nahrungsmitteln finden sie sich in koagulierter Gestalt; deshalb sollten sie nichts an leichter Verdaulichkeit einbüßen, wenn das betreffende Nahrungsmittel bei 100° z. B. eine Stunde lang gekocht würde. Wenn es nun die Eiweißstoffe wären, die für das Resultat der Fütterungsversuche mit z. B. grünen Erbsen einerseits und Hafer andererseits von entscheidender Bedeutung wären, sollte das Füttern mit gekochten Erbsen dieselbe Wirkung wie das mit rohen Erbsen hervorrufen.

Deshalb führte ich folgende Versuche mit grünen Erbsen aus, deren skorbuterregende Fähigkeit in gewöhnlichem, trocknem Zustand also auffallend gering erscheint:

Grüne Erbsen wurden einige Stunden lang aufgeweicht und dann im Autoklaven eine Stunde lang bei 100° in demselben Wasser, in dem sie aufgeweicht waren, gekocht; es wurde so wenig Wasser gebraucht, daß sich ein Brei bildete, so daß also nichts von dem Wasser, das zum Aufweichen, bzw. Kochen der Erbsen benutzt wurde, verloren ging.



Alle die Tiere, die mit diesen Erbsen gefüttert wurden, starben nach 27 bis 36 Tagen und trugen sowohl makro- wie mikroskopische, teilweise recht ausgesprochene skorbutische Merkmale. (14—17.)

Aus diesem Versuche geht hervor, daß die Tiere viel kürzere Zeit leben und skorbutische Affektionen in weit höherem Grade bekommen, wenn sie grüne Erbsen in gekochtem statt in rohem Zustand genießen.

Dies deutet stark darauf hin, daß es nicht die Eiweißstoffe im allgemeinen, auch nicht einige von ihnen im besonderen sein können, die die verhältnismäßig geringe skorbuterregende Fähigkeit der gewöhnlichen trocknen grünen Erbsen bedingen.

Diese Annahme könnte wohl auch noch durch folgenden Versuch bestätigt werden:

Grüne und gelbe Erbsen wurden ebenso wie die oben beschriebenen grünen Erbsen behandelt, nur wurden sie eine Stunde lang bei 112° anstatt bei 100° gekocht. 4 Tiere bekamen die gelben und 3 die grünen Erbsen zu fressen, sämtliche 7 Tiere starben nach 32 bis 36 Tagen unter durchgehends starken, skorbutischen Affektionen. (18—24.)

Diese Versuche zeigen, daß Skorbut früher und auch stärker auftritt, wenn die Tiere die Erbsen eine Stunde lang bei 112° gekocht erhalten, als wenn sie diese roh genießen.

Ich wage mich indessen nicht darüber auszusprechen, eine wie große Bedeutung man diesen Versuchen in der hier besprochenen Verbindung beilegen kann, da die Veränderungen, denen die Eiweißstoffe bei so starkem Kochen unterworfen sind, soweit mir ersichtlich, wenig bekannt sind.

Hinsichtlich der Bedeutung, welche die Salze und besonders die alkalische Reaktion der Asche der Hülsenfrüchte haben, möchte ich vorerst der eingehenden Versuche gedenken, die Holst und Frölich gemacht haben, um über die Bedeutung der Azidose in der Pathogenese des Meerschweinchenskorbuts Klarheit zu gewinnen. Sie haben hierbei unter anderem Fütterungsversuche mit getrockneten Kartoffeln, die eine stark alkalische Asche haben, vorgenommen; sie haben ebenfalls z. B. unwirksamen getrockneten Mohrrüben und unwirksamem Kohlsaft alkalische Salze verschiedener Art zugesetzt, mehr als hinreichend, um die saure Asche der übrigen Kost zu neutralisieren. Das Ergebnis dieser und ähnlicher Untersuchungen war, daß sämtliche Versuchstiere Skorbut bekamen; eine alkalische Asche der benutzten Nahrungsmittel oder ein Zusatz von Alkali zur Kost war also außerstande, das Entstehen der Krankheit zu verhindern.

Was nun vor allem die Aschenbestandteile der von mir benutzten Samenkörner betrifft, so sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, daß die Tiere, die grüne Erbsen, bei 100° gekocht, und gelbe und grüne Erbsen, bei 112° gekocht, verzehrten, alle die Aschenbestandteile erhielten,



die sich ursprünglich in den Erbsen befanden; es war nämlich — wie erwähnt — nichts vom Einweichungs- bzw. Kochwasser verloren gegangen.

Man muß daher annehmen, daß die Aschenbestandteile der gekochten Erbsen dieselben wie die der rohen Erbsen waren. Und dennoch bekamen ja die mit gekochten Erbsen gefütterten Tiere die hier besprochene Krankheit in stärkerem Grade und nach kürzerer Zeit als die Tiere, die von den ungekochten Erbsen lebten. Es ist daher vorauszusetzen, daß weder die Aschenbestandteile im allgemeinen, noch besonders die alkalischen Aschenbestandteile irgend eine Hauptrolle in der Prophylaxe des experimentalen Meerschweinchenskorbuts spielen.

Wir haben uns jetzt mit zwei Hauptgruppen der Analysentabelle, nämlich mit den Eiweißstoffen und den Aschenbestandteilen beschäftigt. Aber auf die Bedeutung des Fettes hinsichtlich des früheren oder späteren Entstehens bzw. des Ausbleibens des experimentalen Meerschweinchenskorbuts läßt sich aus den bisher angestellten Versuchen nichts schließen. Ich habe daher auch einen Versuch mit Mandeln gemacht, die der Tabelle auf S. 122 zufolge viel mehr Fett als sowohl Hülsenfrüchte wie Hafer enthalten. Der Versuch war folgendermaßen:

2 Tiere wurden nur mit Mandeln und Wasser dazu gefüttert. Beide Tiere starben nach 28 Tagen mit sowohl makro- wie mikroskopisch skorbutischen Veränderungen, wenn auch verhältnismäßig milder Art. (25—26.)

Danach habe ich einige Versuche mit Naturbutter und Kunstbutter gemacht, um noch genauer zu untersuchen, ob große Mengen von Fett das Auftreten der Krankheit verhindern könnten. Das Ergebnis war folgendes:

4 Tiere bekamen Hafer, der in Natur- bzw. Kunstbutter eingeknetet war. Alle Tiere starben nach bzw. 22 bis 24 Tagen und trugen die makroskopischen Merkmale des Skorbuts in so außerordentlich hohem Grade, daß ich eine mikroskopische Untersuchung für überflüssig hielt. (27—30.)

Aus diesen Versuchen läßt sich schließen, daß ein stark fetthaltiges Nahrungsmittel oder eine Zulage von Fett zur Nahrung das Entstehen des experimentalen Meerschweinchenskorbuts nicht verhindern kann.

Von den Hauptgruppen der Analysetabellen bleibt uns noch die Besprechung der „Extraktstoffe“ und der „Cellulose“ übrig. Es ist indessen sehr unwahrscheinlich, daß in diesen Stoffen die Ursache des Entstehens oder Ausbleibens der Krankheit zu suchen sei. Es ist nämlich nicht denkbar, daß die Meerschweinchen Kohlenhydrate und Cellulose nicht ebenso leicht in erweichtem und bei 100° gekochtem, als in getrocknetem, rohem Zustand verdauen sollten. Und doch zeigten die mit



getrockneten ungekochten Erbsen gefütterten Tiere viel später und weniger ausgeprägte skorbutische Veränderungen als die, welche die Erbsen gekocht erhielten.

Aus dem Inhalt dieses Kapitels geht hervor, daß Meerschweinchen Skorbut bekommen können, auch wenn sie mit Samen gefüttert werden, deren chemische Zusammensetzung bedeutend von der des Hafers abweicht.

Ferner kann man in den hier berichteten Untersuchungen keinen Haltepunkt dafür finden, daß Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate, Cellulose oder Salze im allgemeinen von entscheidender Bedeutung für das Entstehen oder Ausbleiben des experimentellen Meerschweinchenskorbuts wären.

Ich muß indessen zugeben, daß hier teilweise nur wenige Versuche vorliegen. Doch möchte ich glauben, daß die Einwendungen, die man insofern erheben könnte, im wesentlichen fortfallen werden, sobald man diese Versuche im Zusammenhang mit den Untersuchungen betrachtet, zu welchen ich jetzt übergehe.

2. Versuche mit gemischter Kost.

Bei den im vorigen Kapitel berichteten Versuchen wurde den Tieren ausschließlich nur ein Nahrungsmittel außer Wasser verabreicht.

Nun wäre es ja aber denkbar, daß für das Ausbleiben der Krankheit eine Nahrung nötig ist, in welcher zwei (oder mehrere) spezielle Nahrungsstoffe zusammenwirken. So könnte es ja sein, daß einer dieser Stoffe im Hafer, ein anderer in den Erbsen fehlte, während diese Nahrungsmittel einander gegenwärtig ergänzten. In dem Falle sollte man also das Entstehen des Skorbuts verhindern können, wenn man diese beiden Nahrungsmittel zusammen verabreichte. Zur näheren Prüfung hiervon dienten folgende Versuche:

4 Tiere wurden mit gleichen Teilen Hafer und grünen Erbsen — beides zusammen gemahlen — gefüttert und erhielten daneben Wasser. Die Tiere lebten 29 bis 36 Tage lang; alle zeigten bei ihrem Tode starke skorbutische Erscheinungen. (31—34.)

Dieser Versuch scheint also die erwähnte Theorie nicht zu bestätigen. Hingegen ließe sich wohl einwenden, daß das Resultat ein anderes gewesen wäre, wenn die Mischung aus drei oder noch mehreren Nahrungsmitteln bestanden hätte. Folgende Versuche sollten hierüber Klarheit bringen:

4 Tiere wurden mit gelben Erbsen und Hafer gefüttert und erhielten dazu — pro Tier und Tag — 50 ccm Suppe, aus Maggis Suppenextrakt bereitet, der stark nach Gemüse schmeckt. Die Tiere starben nach 27 bis 30 Tagen mit ausgesprochenen skorbutischen Symptomen. (35—38.)

6 Tiere wurden mit Hafer, gelben Erbsen und Reismehl āā — zusammen gemahlen und in Wasser erweicht — gefüttert. 5 von ihnen bekamen nach 20 bis 29 Tagen mehr oder weniger starken Skorbut. Eins, das am 25. Tage starb, hatte dagegen nur lose Zähne aber sonst keine skorbutischen Erscheinungen. (39—44.)[1]

Da somit bei diesem letzten Versuch wenigstens eins der Tiere nur geringfügige Symptome zeigte, versuchte ich folgendes: Ich mischte eine Reihe verschiedener Nahrungsmittel zusammen, und wählte nur solche, bezüglich welcher besondere Versuche gezeigt hatten, daß sie, wenn allein oder mit Hafer verfüttert, das Entstehen des Skorbuts nicht zu verhindern vermochten.

Die Zusammensetzung der Kost und das Resultat der Versuche war wie folgt:

Mischung I:	Mischung II:
1 Teil gelbe Erbsen,	2 Teile Weizenmehl,
1 „ getrocknete Mohrrüben,	1 Teil gelbe Erbsen,
$^2/_5$ „ süße Mandeln,	1 „ getrocknete Mohrrüben,
$^2/_5$ „ Malzextrakt,	1 „ Butter,
$^3/_5$ „ getrocknetes Malz,	$^1/_2$ „ getrocknetes Malz,
$^1/_{10}$ „ Malzkeime und -wurzeln,	$^1/_2$ „ süße Mandeln,
$^1/_5$ „ Butter,	$^1/_2$ „ Glutencakes,

[1] Dieser Mischungskost setzte ich verschiedene Fruchtsäfte zu, die ich früher versucht hatte mit Hafer allein zu geben. Das Ergebnis dieser Versuche stimmte gut mit den früher von mir gefundenen, in der Arbeit Holsts und Frölichs erwähnten, überein. Die Mischungskost wurde zu Mehl gemahlen und die Fruchtsäfte mit diesem Mehl und mit Wasser zu einem passenden Teig vermischt.

7 Tiere erhielten 25 grm lime-juice auf je ein Tier und einen Tag. Sie lebten 20 bis 38 Tage lang. Alle hatten bei ihrem Tode lose Zähne, 4 zeigten keine sonstigen Zeichen von Skorbut und eins nur mikroskopische Veränderungen in 1 von 18 untersuchten Rippen, während die beiden anderen ziemlich ausgeprägte, sowohl makrowie mikroskopische Veränderungen darboten. (45—51.)

7 Tiere erhielten dieselbe Menge Preißelbeersaft wie oben erwähnt. Sie starben nach 18 bis 28 Tagen, alle mit losen Zähnen; 3 von ihnen ohne andere skorbutische Veränderungen, die übrigen mit mehr oder weniger ausgeprägten Merkmalen der Krankheit. (52—58.)

4 Tiere erhielten dieselbe Menge Himbeersaft zur Mischungskost zugefügt. Sie lebten 43 bis 74 Tage lang und zeigten bei ihrem Tode keine skorbutischen Veränderungen; das eine hatte jedoch andeutungsweise lose Backenzähne. (59—62.)

3 Tiere erhielten dieselbe Menge Himbeersaft, der eine Stunde bei 110° gekocht hatte. Sie lebten 20 bis 29 Tage lang; zwei von ihnen hatten bei ihrem Tode andeutungsweise lose Backenzähne, aber bei keinem waren sonstige makro- oder mikroskopische Zeichen von Skorbut zu bemerken. (63—65.)



Mischung I:	Mischung II:
1/5 „ frische Preßhefe,	1/5 „ frische Preßhefe,
2/5 „ Glutencakes,	1/10 „ Malzkeime und -wurzeln,
6 Teile 0·9 prozentiges Salzwasser.	1/25 „ gewöhnliches Kochsalz.[1]

Die erste dieser Mischungen wurde zu Pulver gemahlen und mit Salzwasser zu einem passenden Teig vermischt. Die andere wurde im Backofen zu Cakes gebacken. — Die Asche beider Mischungen war alkalisch.

Die Tiere fraßen mit gutem Appetit bis Ende der 3. Woche, von da an ließ der Appetit nach — ganz wie bei den Tieren, die ausschließlich mit Hafer gefüttert werden.

2 Tiere erhielten die erste Mischung und 4 Tiere die zweite; sie lebten nur wenig länger und das Resultat war das nämliche, als ob sie Hafer allein gefressen hätten; sie starben nämlich nach 27 bis 33 Tagen, alle Tiere hatten starken Skorbut, u. a. saßen die Zähne teilweise so lose, daß sie mit den Fingern herausgelesen werden konnten. (85—88.)

---

[1] Von den Nahrungsmitteln dieser Mischungen sind früher erwähnt gelbe Erbsen (1—5), Mandeln (25—26) und Butter (27—30). Fütterungsversuche mit den übrigen hatten folgenden Ausfall:

2 Tiere	wurden mit Hafer und Malzextrakt gefüttert; sie starben nach	23—26	Tagen mit Skorbut	(66—67).
2 „	wurden mit getrocknetem Pilsener Malz gefüttert; sie starben nach . .	27—30	„ „ „	(68—69).
2 „	wurden mit frischer Preßhefe gefüttert; sie starben nach	21—25	„ „ „	(70—71).
2 „	wurden mit frischer Preßhefe gefüttert; sie starben nach	26—29	„ „ „	(72—73).
2 „	wurden mit frischer Preßhefe und Hafer, sowie mit alkalischen Salzen gefüttert; sie starben nach	25—28	„ „ „	(74—75).
1 Tier	wurde mit Malzkeimen und -wurzeln gefüttert; es starb nach	28	„ „ „	(76).
1 „	wurde mit Glutencakes gefüttert; es starb nach	32	„ „ „	(77).
2 Tiere	wurden mit Glutencakes und bei 112° gekochten Kohl gefüttert; eins von diesen starb nach	25	„ „ „	(78—79),

das andere hatte bei seinem Tode am 25. Tage lose Zähne, zeigte aber keine sonstigen skorbutischen Veränderungen.

Holst und Frölich haben Versuche mit Weizenbrot und getrockneten Mohrrüben gemacht mit dem Ergebnis, daß die Tiere Skorbut bekamen.

Ich habe nicht versucht, Chlornatrium allein als Zulage zu Hafer zu geben, aber einige Injektionsversuche mit Kochsalz, zusammen mit Natrium bicarbonicum ergaben folgendes: Vier Tiere wurden mit Hafer und Wasser gefüttert; jeden 2. Tag wurden in die Peritonealhöhle 10 ccm der beiden Salze, von jedem 1/2 Proz., injiziert. Die Tiere lebten 14 bis 30 Tage lang und hatten bei ihrem Tode mehr oder weniger ausgeprägten Skorbut. (80—83.)



Aus diesen Versuchen geht hervor, daß selbst eine Mischung von zahlreichen, untereinander sehr verschiedenartig zusammengesetzten Nahrungsmitteln Skorbut bei Meerschweinchen hervorruft, sobald jedes dieser Nahrungsmittel für sich die Krankheit hervorruft.

Diese Resultate machen es also auch sehr unwahrscheinlich, daß umgekehrt das Ausbleiben der Krankheit durch eine Nahrung verursacht wird, in welcher zwei oder mehrere der bisher bekannten Nahrungsstoffe einander gegenseitig ergänzen.

Aber wenn die Ursache nicht hier liegt, wo ist sie dann zu suchen?

Eine Infektion oder Fäulnis der Nahrungsmittel muß als ausgeschlossen betrachtet werden. Sämtliche von mir benutzten Nahrungsmittel waren erstklassig, und die Tiere zeigten keinerlei Spuren einer Infektion. Auch kann die Ursache nicht in einer Azidose liegen; denn außerdem, was dem bisher Angeführten hierüber zu entnehmen ist, steht zu bedenken, daß die Asche der beiden zuletzt benutzten Mischungen alkalisch war.

Daher untersuchte ich, ob ich vielleicht in den mir zugänglichen chemischen Analysen einen Haltepunkt dafür finden könnte, daß in den skorbuterregenden Nahrungsmitteln ein und derselbe bekannte Nahrungsstoff gänzlich fehle oder in geringer Menge vorhanden wäre, aber mit negativem Ausfall. Ferner habe ich die Stoffe, die Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate in der Kostmischung darstellen, summiert, aber auch auf diese Weise habe ich kein Defizit gefunden, das hier Bedeutung haben könnte.

Im Gegenteil, das Studium der chemischen Analysen der verwendeten Nahrungsmittel hat mir die Überzeugung beigebracht, daß in den beiden letztbenutzten Kostmischungen alle bisher bekannten Nahrungsstoffe in hinreichender Menge vorhanden sind. Beispielsweise sei erwähnt, daß sich in der Mischung eine reiche Auswahl von Eiweißstoffen findet, ferner sind Nahrungsmittel mit eingeschlossen, die organische phosphorhaltige Verbindungen, wie Nukleoproteine und Lecithine in reichlicher Menge enthalten; außerdem bietet die eine Mischung enzymhaltige Nahrungsmittel verschiedener Art.

Mit anderen Worten: in diesen Mischungen ist kein Mangel nachweisbar, der nach der jetzigen Ernährungslehre erklären könnte, daß die Tiere bei dieser Kost nicht leben können, und noch weniger, daß sie bei ihrem Tode skorbutische Veränderungen zeigen.

Man könnte nun aber einwenden, daß die Ursache der obigen Ergebnisse möglicherweise darin bestehe, daß Meerschweinchen nicht darauf eingerichtet sind, von einer Kost wie die in den vorstehenden Versuchen



benutzten leben zu können, da diese überwiegend aus getrockneten Nahrungsmitteln bestand.

Ich habe deshalb untersucht, ob es andere getrocknete Nahrungsmittel gäbe, die Meerschweinchen längere Zeit am Leben erhalten könnten, ohne daß sie schließlich der Krankheit anheimfallen. Es zeigte sich, daß Grünkohl diese Eigenschaft besitzt.

Ich benutzte hierbei eine Mischung von 2 Teilen Reismehl, 1 Teil gelber Erbsen, 1 Teil fabrikgetrockneter Kartoffeln und 1 Teil fabrikgetrockneten Grünkohl. Sämtliche Nahrungsmittel wurden zusammen gemahlen und in Wasser zu einem passenden Teig erweicht, den die Tiere ungekocht erhielten. Hiermit wurden 8 Tiere gefüttert.

5 Tiere starben, 1 am 160. Tage, die 4 andern nach 296 bis 319 Tagen. 3 wurden nach 257 bis 262 Tagen getötet. Keines der Tiere hatte irgendwelche Zeichen von Skorbut, weder die, welche starben, noch die, die getötet wurden. (89—96.)

Dem Vorgehenden ist also zu entnehmen, daß es doch bestimmte Sorten getrockneter Kost gibt, von der Meerschweinchen sehr lange leben können, ohne der Krankheit zum Opfer zu fallen. Wenn man nun die chemische Zusammensetzung[1] der hier angewandten Mischung mit den früher benutzten vergleicht, kann kein Unterschied erwiesen werden, der erklären könnte, warum die Tiere auf der einen Seite skorbutische Erscheinungen darbieten, auf der anderen dagegen nicht.

Hier muß indessen eines Umstandes Erwähnung getan werden. In den ersten Wochen fraßen die Tiere, die die „skorbuterregende" Kost erhielten, ungefähr ebensoviel, wie die mit der Grünkohlmischung gefütterten. Aber von Anfang oder Ende der 3. Woche an machte sich ein bedeutender Unterschied bemerkbar: Während die letzteren Tiere (die Grünkohltiere) immer noch viel fraßen, ließ der Appetit der anderen nach, so daß sie einige Tage bevor sie starben, nur noch wenige Gramm der angebotenen Nahrung verzehrten.

Dieser Umstand dürfte einen wahrscheinlichen Grund dafür abgeben, daß die Tiere, welchen die eine Mischungskost verabreicht wird, nach viel kürzerer Zeit als die mit der anderen Kost gefütterten sterben; aber inwiefern er auch erklären kann, daß diese Tiere bei ihrem Tode an skorbutischen Veränderungen leiden, ist eine andere Frage. Dies sei einer späteren Besprechung vorbehalten. Zuvor möchte ich eine Reihe von Untersuchungen erörtern, die anfänglich darauf berechnet waren zu ergründen, welche Rolle die Enzyme in der Pathogenese des experimentalen Meerschweinchenskorbuts spielen.

[1] Nach Königs Tabellen.



3. Keimungsversuche.

Als Holst und Frölich 1907 in der medizinischen Gesellschaft zu Christiania mit ihren ersten Mitteilungen über den experimentellen Meerschweinchenskorbut vor die Öffentlichkeit traten, stellte ich — wie auch später in derselben Versammlung Reichborn-Kjennerud — die Vermutung auf, daß die „antiskorbutische" Wirkung gewisser Nahrungsmittel möglicherweise den vorhandenen Enzymen zuzuschreiben sei.[1]

Um die Richtigkeit dieser Vermutung zu untersuchen, stellte ich eine Reihe von Untersuchungen an, die mich auf den Gedanken brachten, daß man vielleicht ein skorbuterregendes Nahrungsmittel zu einem antiskorbutischen umwandeln könne. Dies meinte ich dadurch erreichen zu können, daß ich trockne Samen keimen ließ und sie dadurch zu „frischen" Vegetabilien umgestaltete.

Diese Keimungsversuche sind es, auf die ich jetzt die Aufmerksamkeit lenken möchte; hierbei werde ich auch die Bedeutung der Enzyme als Prophylaxe gegen den experimentellen Meerschweinchenskorbut berühren.

Die keimenden Samen erhielt ich auf folgende Weise: Gewöhnlichem trockenen Samen wurde in einer Porzellanschüssel so viel Wasser zugesetzt, daß es überstand. Nach 24 Stunden waren sie gut erweicht; das nicht aufgesogene Wasser wurde abgegossen. Die erweichten Samen blieben hierauf 2 bis 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen und zwar unter täglich mehrmaligem Umrühren, um der Luft Zutritt zu verschaffen. Bei der Verwendung waren kleine Pflanzenkeime bzw. kürzere oder längere Wurzeln sichtbar geworden.

Die Samen, die ich auf diese Weise keimen ließ, waren Gerste, Hafer, gelbe und grüne Erbsen sowie Linsen. Die Tiere jeder Versuchsreihe erhielten ausschließlich eines dieser Nahrungsmittel; daneben erhielten sie Wasser nach Belieben. Das Ergebnis war folgendes:

Von 2 Tieren, die keimende Gerste erhielten, lebte eins 52 Tage lang, während das andere am 92. Tage getötet wurde. Bei der Sektion fand man bei keinem von ihnen Anzeichen von Skorbut. (97—98.)

4 Tiere wurden mit keimendem Hafer gefüttert. Von diesen starb eins am 35. Tage, nachdem es kurze Zeit vorher 4 tote Junge bekommen hatte; es hatte bei der Sektion lose Zähne, sowie mikroskopisch beginnende skorbutische Veränderungen in 2 von 8 untersuchten Rippen. Die anderen 3 Tiere waren ganz frei von der Krankheit; sie starben nach 31 bis 78 Tagen. (99—102.)

[1] *Det norske med. Selskabs Forhandl.* 1907. S. 91.



In den folgenden 3 Versuchen trug kein einziges der Tiere weder makro- noch mikroskopisch irgendwelche Merkmale der Krankheit:

1. 4 Tiere, die keimende gelbe Erbsen erhielten und die 39 bis 76 Tage lang lebten. (103—106.)

2. 4 Tiere, die keimende grüne Erbsen erhielten, und wovon eins nach 143 Tagen starb und 2 nach $^1/_2$ Jahr getötet wurden. (Das 4. Tier war in jeder Beziehung völlig gesund, als ihm vom 183. Tage an neben den keimenden grünen Erbsen auch Hafer verabreicht wurde; dies Tier wird unten noch als Nr. 119 besprochen werden.) (107—110.)

3. 4 Tiere, die keimende Linsen erhielten, wovon 3 nach 89 bis 151 Tagen starben. Das 4. Tier wurde am 183. Tage getötet. (111—114.)

Zu diesen Versuchen kommen schließlich noch 4 Tiere, die mit keimenden gelben Erbsen und gewöhnlichem trockenen Hafer — beides nach Belieben — gefüttert wurden; von diesen Tieren hatten 3 — als sie nach 39 bis 61 Tagen starben — andeutungsweise lose Zähne, aber sonst keine skorbutischen Erscheinungen. (115—118.)

Das oben besprochene Tier, das $^1/_2$ Jahr lang ausschließlich keimende grüne Erbsen und danach keimende grüne Erbsen zusammen mit trockenem Hafer — beides nach Belieben — genossen hatte, lebte weitere 137 Tage. Es starb an Pleuritis, aber die Sektion und die mikroskopische Untersuchung erwiesen keine sonstigen Zeichen von Krankheit. Ebenso wurden zwei andere Tiere mit keimenden grünen Erbsen und Hafer gefüttert. Sie wurden beide nach 165 Tagen getötet; das eine hatte eine sehr zweifelhafte Veränderung in einer von 18 untersuchten Rippen, während man sonst keine Zeichen der Krankheit bemerken konnte. (119—121.)

Vergleicht man diese Versuche mit den von mir im ersten Kapitel besprochenen und fügt man hierzu noch die Versuche, die Holst und Frölich mit gewöhnlicher Gerste und gewöhnlichem Hafer vorgenommen haben, so ergibt sich folgendes:

Während ein ausschließliches Füttern mit gewöhnlichem Hafer oder gewöhnlicher Gerste oder mit einer Mischung dieser Kornsorten und gelber und grüner Erbsen, oder ein Füttern mit gelben und grünen Erbsen allein bei der überwiegenden Anzahl der Tiere skorbutische Erscheinungen hervorruft, zeigt es sich, daß dieselben Nahrungsmittel in sehr bedeutender Weise ihre Eigenschaften verändert haben, sobald sie den Meerschweinchen in frisch keimendem Zustand verabreicht werden.

Durch das Keimen sind ihnen nämlich, hinsichtlich der antiskorbutischen Wirkung, im wesentlichen dieselben Eigenschaften, wie sie frische Gemüse besitzen, verliehen worden.

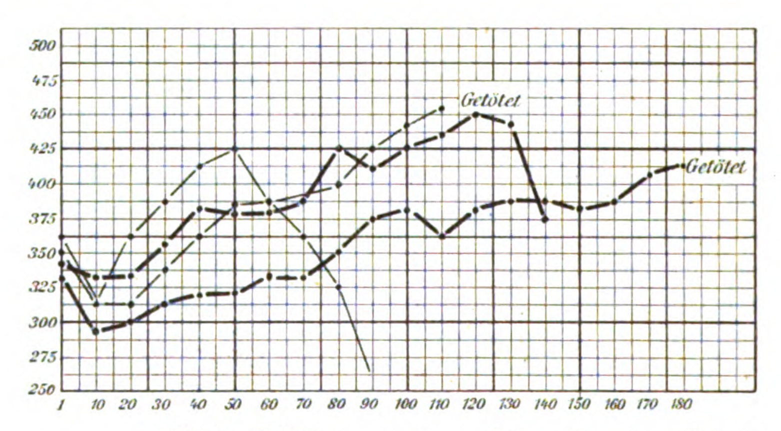
Es wäre von großem Interesse gewesen, eine Reihe von Versuchen mit frischen grünen Erbsen (Schoten) vorzunehmen, um sie mit den Ergebnissen der Fütterungsversuche mit keimenden Erbsen vergleichen zu können. Es war indessen nicht tunlich, derartige Versuche damals zu machen. Doch läßt sich aus dem untenstehenden, von mir ausgeführten Versuch ersehen, daß die keimenden Erbsen völlig mit den frischen grünen



Erbsen konkurrieren können, wenn sie das **einzige** Nahrungsmittel der Meerschweinchen bilden.

4 Tiere wurden mit nur **frischen Schoten** und mit Wasser gefüttert. 2 starben nach 61 bis 100 Tagen, die beiden anderen wurden nach 111 Tagen getötet, da man nicht länger frische Schoten beschaffen konnte. Keines von ihnen zeigte irgend ein Zeichen von Skorbut, abgesehen davon, daß das eine Tier andeutungsweise lose Zähne hatte. (122—125.)

Untenstehende Kurve zeigt, wie sich das Gewicht von 2 Tieren, die mit **keimenden grünen Erbsen** gefüttert wurden und von anderen 2, die von **frischen Schoten** lebten, gestaltete. Die Ordinate gibt das Gewicht der Tiere in Gramm an, die Abszisse die Anzahl der Tage nach Fütterungsanfang.



·—·—· = frische Schoten. —·—· = keimende grüne Erbsen.

Kurve 1.

Es wäre nun interessant, Klarheit darüber zu gewinnen, ob die beschriebene Veränderung schon eintrat **vor** dem Keimen der Samen, z. B. nur bei einer gründlichen Durchweichung derselben. Untenstehender Versuch zeigte, daß dies nicht der Fall war.

4 Tiere wurden mit ganzen Gerstenkörnern, die 24 Stunden lang in Wasser eingeweicht waren, gefüttert. Sie starben alle nach 26 bis 33 Tagen mit starken skorbutischen Erscheinungen. (126—129.)

Durch weitere Versuche wurde festgestellt, daß das keimende Korn beim Trocknen wiederum „skorbuterregend" wurde, daß aber das getrocknete gekeimte Korn, wenn es abermals eingeweicht und zum Keimen gebracht wurde, von neuem dieselben antiskorbutischen Eigenschaften annahm wie beim ersten Keimen.

4 Tiere, die mit gekeimter und bei 37° 3 bis 20 Tage lang getrockneter Gerste gefüttert wurden, starben nach 22 bis 32 Tagen mit sehr starkem Skorbut. (130—133.)



Dasselbe getrocknete gekeimte und bei dem vorgehenden Versuch verwendete Korn wurde wiederum zum Keimen gebracht. 2 Tiere, die mit diesem — zum zweitenmal keimenden — Korn gefüttert wurden, gediehen ausgezeichnet, als ihre Gefährten schon an dem trockenen gekeimten Korn gestorben waren. Das eine Tier wurde am 30. Tage getötet, das andere starb am 43. Tage. Keines von ihnen hatte Skorbut, das eine jedoch andeutungsweise lose Zähne im Unterkiefer. (134—135.)

Aus dem Gesagten geht also hervor:

Ein Füttern mit trocknem Korn, ob es nun vorher gekeimt hatte oder nicht, rief den experimentellen Meerschweinchenskorbut hervor. Bei einem Füttern der Tiere mit frischgekeimtem, nach dem Keimen nicht getrocknetem Korn konnte die Krankheit bei der Sektion in der Regel nicht nachgewiesen werden.

Auf den Kurven (S. 136) ist das Gewicht von 4 Tieren angegeben, die möglichst so gewählt wurden, daß ihr Anfangsgewicht das nämliche war. Die Ordinate gibt das Gewicht in Gramm an, die Abszisse die Anzahl der Tage nach Fütterungsanfang. Die Kurve veranschaulicht in augenfälliger Weise die verschiedene Wirkung des getrockneten und des keimenden Kornes.

Kann nun die antiskorbutische Kraft, die, wie im obigen erwiesen, den keimenden Samen innewohnt, unmittelbar den während des Keimens entstehenden Enzymen zugeschrieben werden? Dies könnte man wohl für wahrscheinlich halten, wenn man folgendes bedenkt:

In dem ruhenden Korn I (siehe umstehende Kurve 2) finden sich wenige oder keine Enzyme — die Tiere erkranken an Skorbut. Beim Keimen (II) werden im Korn massenhaft Enzyme gebildet und diese entfalten die lebhafteste Tätigkeit — die Tiere bekommen keinen Skorbut. Wenn das keimende Korn getrocknet wird (III), hört der enzymatische Prozeß auf — die Tiere bekommen wiederum Skorbut. Aber wenn durch das Hinzukommen von Wasser die Enzyme abermals ihre volle Kraft im Korn entfalten können (IV), bekommen die Tiere nicht Skorbut.

Wenn nun die Enzyme im allgemeinen die Träger der antiskorbutischen Kraft im keimenden Korn wären, müßte dieselbe Wirkung erzielt werden, wenn man getrocknetes gekeimtes Korn mahlte und in Wasser erweichte. Auch in diesem Fall entsteht nämlich eine lebhafte Enzymtätigkeit. Folgender Versuch sollte dies erweisen:

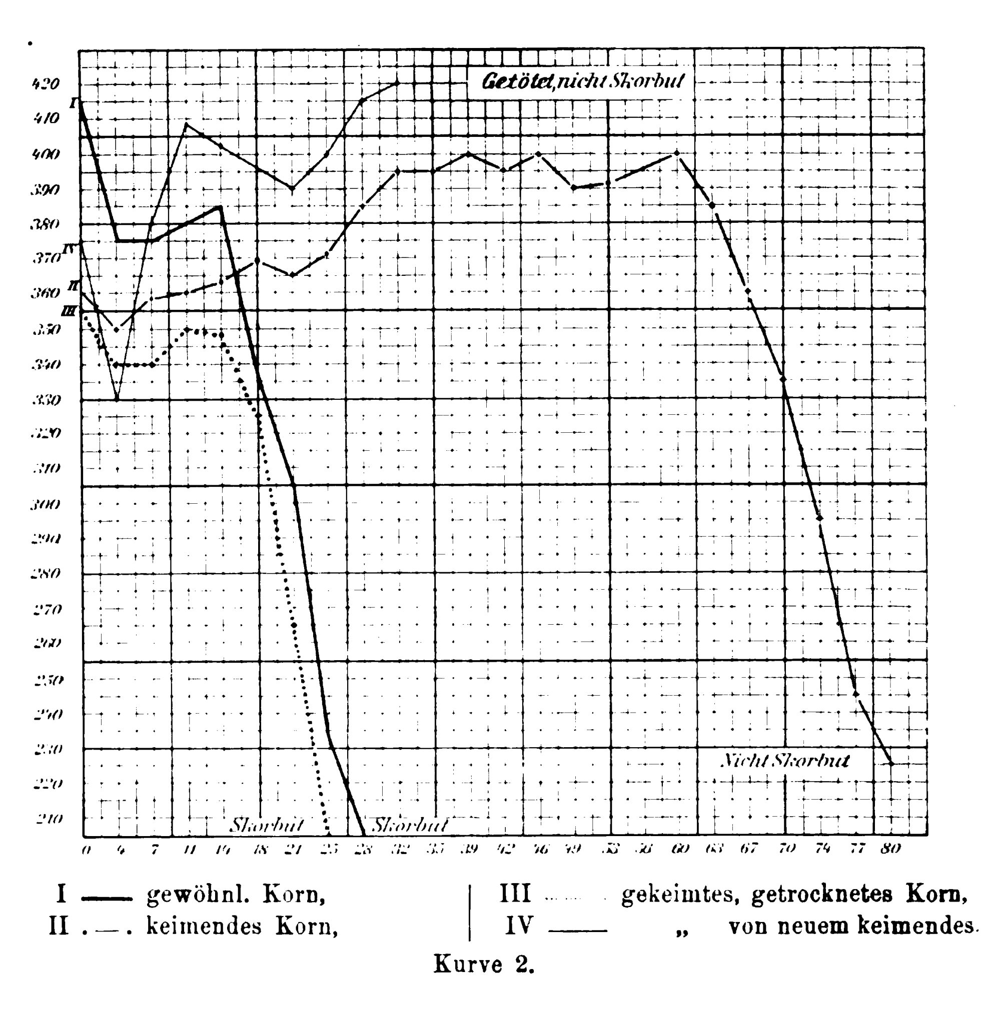
3 Tiere wurden mit getrockneter gekeimter Gerste, die gemahlen und 24 Stunden lang in Wasser erweicht war, gefüttert. Sie starben nach 32 bis 34 Tagen mit starken skorbutischen Veränderungen. (136—138.)

Das Resultat dieses Versuchs bestätigte also die Annahme nicht, daß die Enzyme im allgemeinen antiskorbutische Kraft besäßen.



Um dies noch genauer zu untersuchen, stellte ich neue Versuche an, indem ich die keimenden Samen, zwecks Vernichtung der Enzyme, **kochte**. Blieb die antiskorbutische Kraft nach dem Kochen im wesentlichen bewahrt, konnte sie ja nicht den Enzymen zugeschrieben werden.

4 Tiere wurden mit keimenden, **gekochten**, grünen Erbsen gefüttert. Sie starben nach 137 bis 196 Tagen. Das Tier, das am längsten lebte, zeigte sowohl makro- wie mikroskopische skorbutische Veränderungen; eins, das nach 137 Tagen an Pleuritis starb, hatte keine makroskopischen Anzeichen der Krankheit — nicht einmal lose Zähne, hingegen mikroskopische Veränderungen in 6 von 19 untersuchten Rippen. Bei den beiden letzten ließen sich keine Zeichen der Krankheit entdecken. (139—142.)



I —— gewöhnl. Korn, | III .... gekeimtes, getrocknetes Korn,
II .—. keimendes Korn, | IV —— „ von neuem keimendes.

Kurve 2.

3 mit keimenden, gekochten, gelben Erbsen gefütterte Tiere lebten 23 bis 37 Tage lang; keines von ihnen hatte Skorbut. (143—145.)

2 Tiere wurden mit **rohen keimenden Katjang-Idjobohnen** 58 Tage lang gefüttert; danach erhielten sie diese **gekocht**. Eins starb schon nach 5 Tagen, das andere mußte am 34. Tage getötet werden,

da der Vorrat an indischen Bohnen zu Ende ging; bei keinem von ihnen konnte die Sektion irgendwelche Zeichen der Krankheit erweisen. (144—145.)[1]

Aus diesen Versuchen darf man wohl schließen, daß die antiskorbutische Wirkung in den keimenden Samen nicht an die Enzyme im allgemeinen oder an einige von ihnen im besonderen geknüpft ist. In dem Fall würden nämlich sämtliche Tiere, die mit gekochten keimenden Samen gefüttert wurden, hochgradig an Meerschweinchenskorbut erkrankt sein; denn in den verwendeten Pflanzensamen sind bis jetzt noch keine Enzyme nachgewiesen worden, die ein längeres Kochen bei 100° vertragen hätten.

Im Vorgehenden ist der Beweis dafür geliefert, daß man keine bekannte chemische Verbindung finden kann, deren Nichtvorhandensein in der Kost den experimentellen Meerschweinchenskorbut hervorrufen, und deren Vorhandensein das Entstehen derselben verhindern könnte. Aus diesem Kapitel ist zu ersehen, daß es auch nicht die Enzyme sind, deren Nichtvorhandensein oder Vorhandensein in der Nahrung das Entstehen bzw. das Ausbleiben der Krankheit bestimmt.

Erübrigt ist uns noch, zu untersuchen, ob eine Unterernährung im allgemeinen die Schuld an der hier besprochenen Krankheit tragen kann.

4. Kann der experimentelle Meerschweinchenskorbut durch allgemeine Unterernährung hervorgerufen werden?

Die im folgenden mitgeteilten Versuche waren anfänglich als Stoffwechselversuche gedacht; doch gab ich diese auf und beschränkte mich auf Untersuchungen über die Resorption der verschiedenen Nahrungsmittel, die die Krankheit hervorrufen oder nicht hervorrufen. Von einer ganzen Reihe dieser Resorptionsversuche glückte indessen nur ein Doppelversuch. Die Meerschweinchen erwiesen sich nämlich als wenig geeignet zu derartigen Untersuchungen.

Die Tiere mußten in Drahtkäfigen untergebracht werden, in denen sie nicht gediehen. Die Käfige hatten dreifachen Boden: der oberste war so weit gemascht, daß die Exkremente durchfielen, auf den mittleren herab, wo sie zurückgehalten wurden; der Urin ging aber auch durch diesen durch und wurde auf dem untersten Boden aufgesammelt. Derartige Versuche mit so kleinen Tieren werden immer etwas ungenau ausfallen; der

[1] Vergleichsweise sei angeführt: Zwei Tiere wurden 58 Tage lang mit rohen indischen Bohnen gefüttert, danach mit gekochten. Das eine Tier starb nach weiteren 17 Tagen, das andere nach 25 Tagen; beide hatten sowohl makro- wie mikroskopisch Skorbut. (146—147.)



unten berichtete leidet an dem Fehler, daß das Versuchstier in der Regel einen bestimmten Platz im Käfig hat, wo es sitzt und schläft. Unter diesem sammelt sich ein ganzer Haufen von Exkrementen; diese werden ab und zu von Urin überrieselt, der gewöhnlich sehr konzentriert ist. Die Exkremente saugen nun einen Teil des Urins mit seinem Gehalt von Stickstoff und Aschenbestandteilen auf — wie viel ist natürlich unmöglich anzugeben — und der Versuch wird sich als Folge hiervon mehr oder weniger ungenau gestalten.

In dem untenstehenden Versuch wurden die Exkremente einmal täglich aufgesammelt, in einem offenen Schrank bei 33 bis 34° einige Tage lang getrocknet, pulverisiert und über Schwefelsäure gestellt, bis sie wasserfrei waren. Es wurden nur Stickstoff- und Aschenanalysen ausgeführt.

Die unten besprochenen Versuche waren — wie oben erwähnt — wesentlich darauf berechnet, darüber Auskunft zu geben, ob der Meerschweinchenskorbut dadurch entstehen kann, daß die Tiere in der letzten Zeit vor ihrem Tode zu wenig von der dargebotenen Nahrung fressen. Um sichere Auskunft hierüber zu erhalten, mußte erst festgestellt werden, wieviel ein Tier an einem Tage von skorbuterregender Kost fraß. Hierüber im reinen, mußte ein Tier, ungefähr desselben Gewichts mit der nämlichen Kost gefüttert werden, doch in einer Modifikation, die nicht Skorbut hervorrief; ferner mußte man diesem Tiere genau ebensoviel Nahrung verabreichen, wie das andere Tier pro Tag verzehrt hatte, so daß die Nahrung beider Tiere während des ganzen Versuchs dieselbe Kalorienmenge enthielt.

Ich werde erst die beiden Tiere besprechen, bei denen die Resorption von Stickstoff und Aschenbestandteilen bestimmt wurde.

Diese Tiere wurden beide mit gleichen Teilen trockenem Hafer gefüttert; das eine bekam als Zulage hierzu täglich 5 grm getrockneten Kohl, in Wasser erweicht; das Tier fraß den Kohl auf und trank alles Wasser, worin er erweicht war, bis zu dem Tage, an dem es starb. Das andere Tier bekam als Zulage zum Hafer soviel frischen Kohl, wie 5 grm getrocknetem Kohl entsprach.[1] Auf diese Weise enthielt die Kost beider Tiere dieselbe Nahrungsmenge.

Das Tier mit dem frischen Kohl starb zuerst; und zwar am Abend des 58. Tages; es zeigte keine skorbutischen Veränderungen. Das andere Tier, das getrockneten Kohl als Zulage zum Hafer enthielt, lag am Morgen des 60. Tages tot im Käfig. Es hatte lose Zähne, Blutungen um die eine Rippe und das eine Knie; mikroskopisch skorbutische Veränderungen zeigten sich nur in einer Rippe und in einer Tibia. Es trug somit die deutlichen Merkmale des experimentellen Meerschweinchenskorbuts. (148—149.)

[1] 1000 grm Weißkohl ohne den Strunk und die äußersten Blätter wiegen fein gehobelt nach 6 bis 8tägigem Trocknen im Thermostat bei 37° 80·5 grm.



Das Ergebnis der Analysen ersieht man aus folgender Tabelle:

Tage	Hafer in grm	Hafer mit frischem Kohl			Hafer mit getrocknetem Kohl		
		Exkrem. in grm	N-Gehalt	Asche	Exkrem. in grm	N-Gehalt	Asche
1.— 5. Tag	95	25·59	0·374	1·872	23·05	0·260	1·995
6.—10. „	95	26·75	0·435	3·104	25·26	0·659	2·188
11.—15. „	115	30·38	0·712	3·596	28·42	0·821	3·268
16.—20. „	104·5	26·38	0·216	2·798	24·15	0·646	2·389
21.—25. „	70	19·11	0·338	1·167	15·71	0·448	1·931
26.—30. „	90·5	26·35	0·625	2·578	30·13	0·928	2·944
31.—35. „	92	24·85	0·479	2·442	23·93	0·836	2·696
36.—40. „	78	25·02	0·419	2·138	17·78	0·704	1·879
41.—45. „	83·5	26·14	0·572	2·906	11·32	0·522	1·367
46.—50. „	75	27·55	0·909	2·536	17·60	0·813	1·76
51.—55. „	50	19·39	0·357	2·052	12·41	0·598	1·369
		277·51	5·436	27·189	229·76	7·355	23·490

Aus diesen beiden Versuchen läßt sich wenig folgern; es zeigt sich, daß der Stickstoff in der Nahrung von dem Tier, das frischen Kohl als Zulage zum Hafer bekam, besser resorbiert wurde, während die Aschenbestandteile am besten von dem anderen Tier aufgesogen wurden.[1] Ferner sieht man, daß das eine Tier bei seinem Tode skorbutische Veränderungen zeigte, das andere aber nicht.

[1] Wie oben erwähnt, mißglückten eine Reihe von Resorptionsversuchen. Ich werde hier das Ergebnis eines Doppelversuches mitteilen, obgleich keines dieser Tiere Skorbut bekam. Zwei Tiere wurden mit bzw. keimender frischer und gekeimter trockener Gerste in einander entsprechender Menge gefüttert. (Keimende Gerste schwindet beim Trocknen durchschnittlich von 1000 grm bis auf 630 grm ein.)

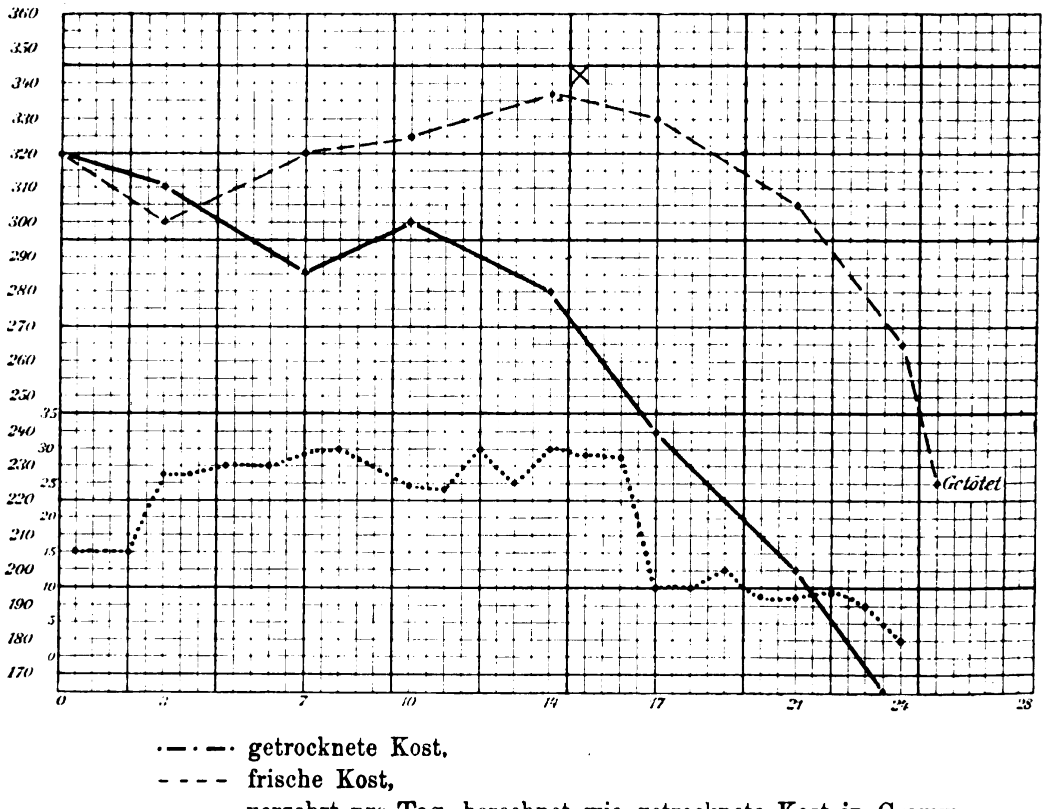
Tage	Beide Tiere fraßen, berechnet als getrocknet, keimende Gerste	Trockene gek. Gerste		Keimende Gerste	
		Total N	Asche	Total N	Asche
1.— 6. Tag	80·25 grm	0·503 grm	1·254 grm	0·635 grm	1·415 grm
6.—10. „	47·00 „	0·421 „	1·578 „	0·306 „	0·779 „
11.—15. „	61·75 „	0·551 „	1·726 „	0·378 „	0·907 „
16.—20. „	42·45 „	0·417 „	1·364 „	0·347 „	1·123 „
		1·892 grm	5·922 grm	1·666 grm	4·224 grm

Aus diesem Versuch scheint hervorzugehen, daß das Tier, welches die keimende Gerste in frischem Zustand erhielt, die Stickstoff- wie auch die Aschenbestandteile besser resorbiert hat, als das Tier, dem die entsprechende Menge gekeimtes Korn in trockenem Zustande verabreicht wurde. Das eine Tier starb am Abend des 19. Tages, das andere am Morgen des 20. Tages. (150—151.)



Um die Frage noch näher zu erörtern, ob Unterernährung im allgemeinen experimentellen Meerschweinchenskorbut hervorrufen kann, machte ich folgende Versuche, bei denen jedoch eine Analyse der Exkremente unterlassen wurde.

Auf nachstehenden Kurven ist das Gewicht von 6 Tieren vermerkt; je 2 und 2 von ihnen haben dieselbe Menge Nahrung in getrocknetem bzw. frischem oder gekeimtem Zustand verzehrt. Die Tiere, die getrocknete Kost erhielten, konnten nach Belieben fressen; es wurde sodann berechnet, wieviel die entsprechende Menge in Nahrungsmitteln frischen oder keimenden Zustandes betrug, und die mit frischer Kost zu fütternden Tiere erhielten dann diese Menge.



·—·—· getrocknete Kost,
- - - - frische Kost,
.... verzehrt pro Tag, berechnet wie getrocknete Kost in Gramm,
× war nachts entwichen und hatte Hafer nach Belieben gefressen.

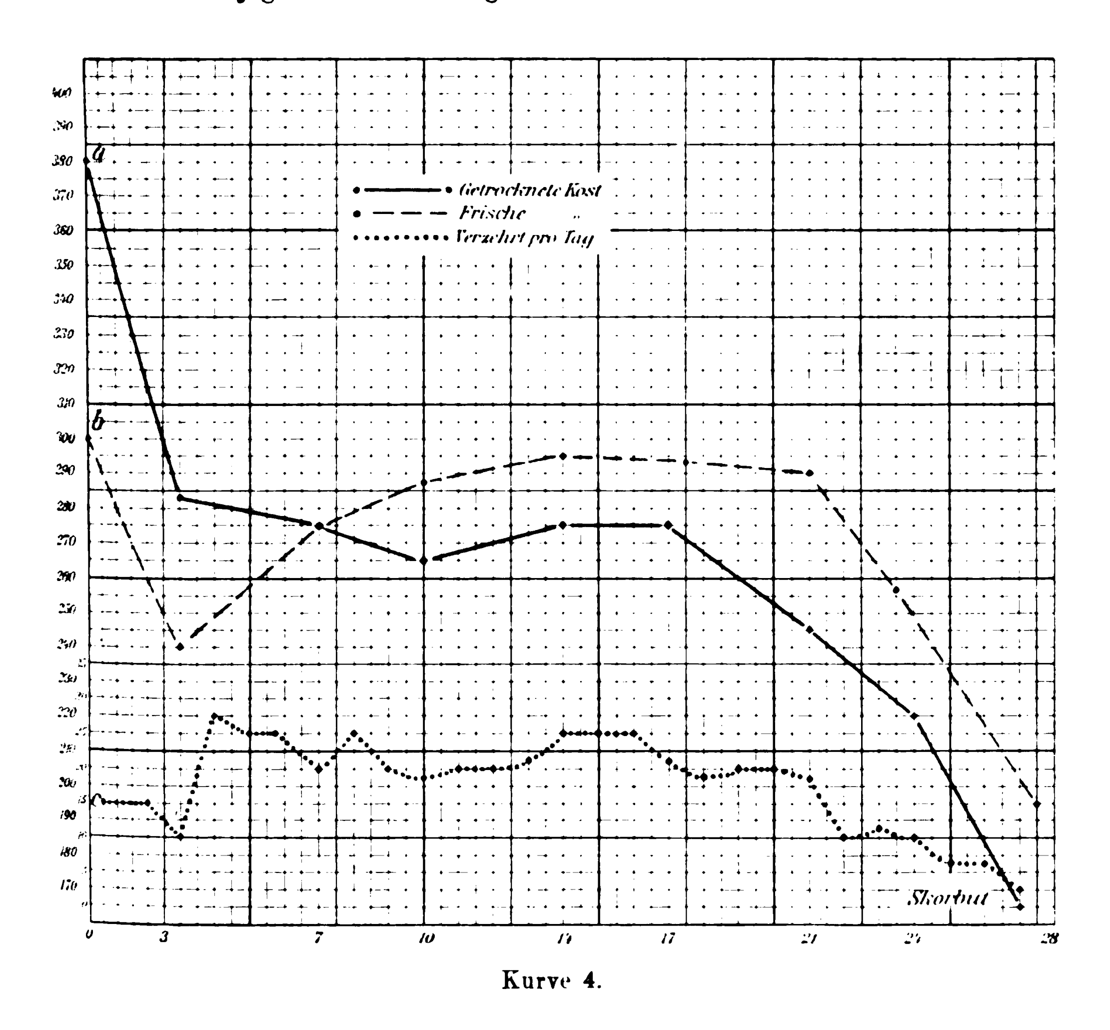
Kurve 3.

Die Tiere, deren Gewicht auf Kurve 3 und 4 vermerkt ist, wurden mit trockenen gelben Erbsen, trockener Gerste und trockenen Löwenzahnblättern gefüttert, bzw. mit keimenden gelben Erbsen, keimender Gerste und frischen Löwenzahnblättern. Die auf Kurve 3 vermerkten erhielten hierzu getrocknete bzw. frische Mohrrüben[1], alles āā. (244—249.)

[1] Beim Trocknen im Thermostat bei 37° schwinden 1000 grm frische Löwenzahnblätter nach 12 bis 15 Tagen zu einem durchschnittlichen Gewicht von 153 grm ein:



Die getrocknete Nahrung wurde zusammen gemahlen, sorgfältig miteinander verrührt und in Wasser zu einem passenden Brei erweicht; die frische bzw. keimende Nahrung wurde den Tieren verabreicht so, wie sie war — ohne jegliche Zubereitung.



Kurve 4.

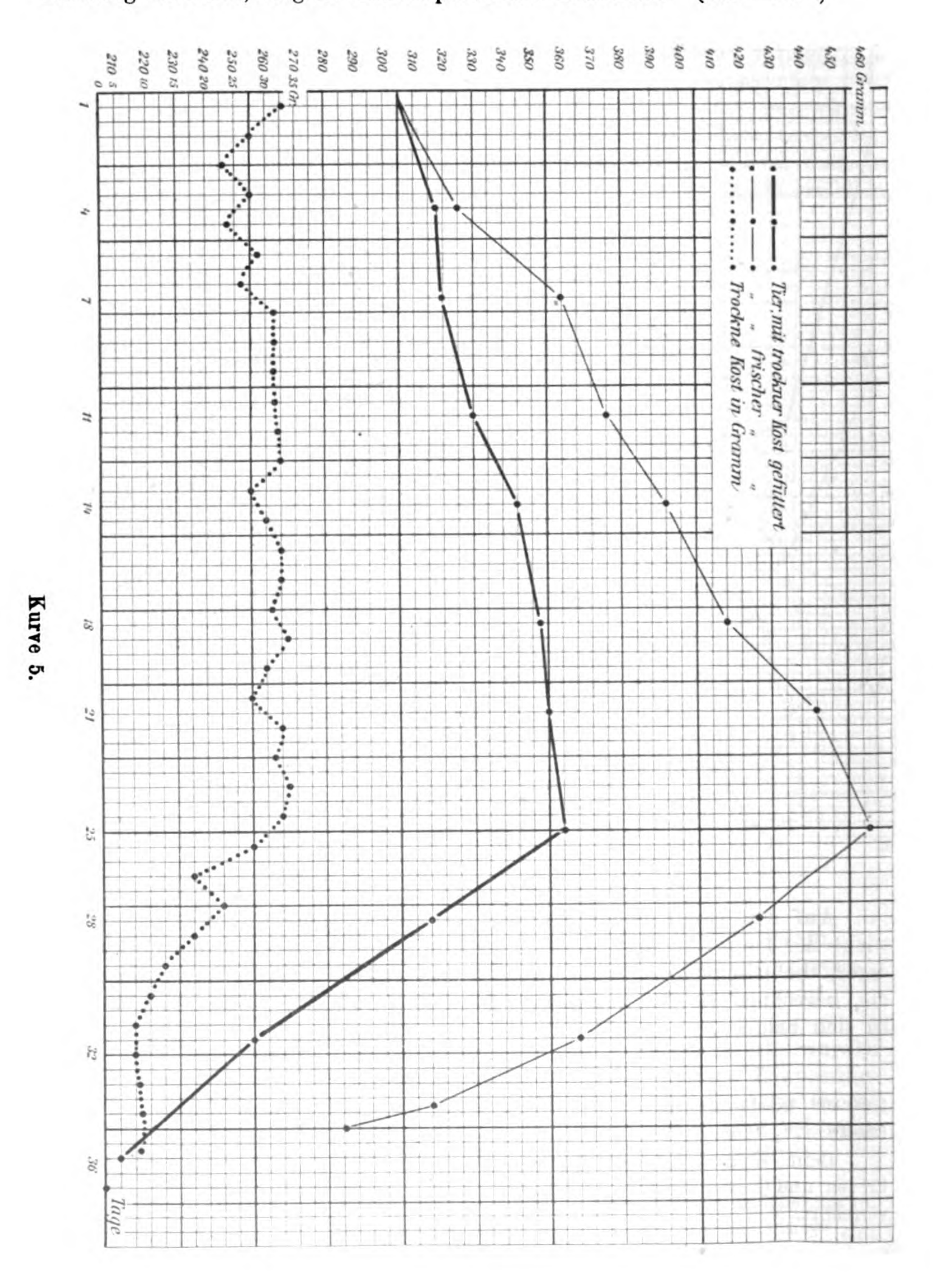
Auf den vorstehenden Kurven bezeichnet (siehe Kurve 4) *a* das Gewicht der Tiere, die mit getrockneter Kost gefüttert wurden. *b* das Gewicht derer, die frische oder keimende Kost erhielten, *c* das Gewicht der Nahrung, die, berechnet wie die getrocknete Kost, je 2 und 2 der Tiere in 24 Stunden zu sich nahmen.

1000 grm frische Mohrrüben (in feine Scheiben geschnitten) nach derselben Zeit zu 122 grm.

Beim Keimen in 3×24 Stunden wird das anfängliche Gewicht von gelben Erbsen und Gerstenkörnern in trockenem Zustand um 87 Prozent bzw. um 50 Prozent vermehrt.



Das Endergebnis der Versuche war, daß die mit getrockneter Nahrung gefütterten Tiere bei ihrem Tode sowohl makro- wie mikroskopische Veränderungen wiesen; die anderen 3 Tiere, welche die frische oder keimende Nahrung erhielten, zeigten keine Spuren der Krankheit. (152—159.)



Kurve 5.

Dem oben Angeführten ist zu entnehmen, daß Meerschweinchen, die mit gleichen Mengen getrockneter bzw. frischer oder keimender Nahrung gefüttert werden und sie verzehren, ungefähr gleichzeitig sterben[1]; ferner sieht man, daß die Tiere, die von den getrockneten Nahrungsmitteln leben, bei ihrem Tode skorbutische Veränderungen aufweisen, während die mit der entsprechenden Menge frischer oder keimender Nahrung gefütterten bei ihrem Tode die Krankheit nicht haben.

Ferner ergeben die Kurven, daß das Gewicht sämtlicher Tiere stark abnimmt, wenn sich der Tod nähert. Man wird finden, daß sich der Gewichtsverlust in dieser Zeit um etwa 35 bis 40 Proz. dreht. Chossat[2] hat erwiesen, daß Tiere, die überhaupt keine Nahrung erhielten, in der Regel starben, wenn sie $^2/_5$ = 40 Proz. ihres Gewichts eingebüßt hatten. Deshalb darf man wohl annehmen, daß sämtliche oben angeführte Tiere den Hungertod gestorben sind; und da einige der Tiere Skorbut bekamen, andere dagegen von der Krankheit nicht betroffen wurden, ist man wohl berechtigt, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß der experimentelle Meerschweinchenskorbut seine Ursache nicht in einer Unterernährung im allgemeinen hat.

Dies stimmt damit überein, was Holst und Frölich bei ihren Versuchen mit einseitiger Kost gefunden haben, als sie nämlich Meerschweinchen ausschließlich mit frischem Kohl oder frischen Löwenzahnblättern bzw. Karotten nach Belieben fütterten; die Tiere starben nach einigen Monaten, sie hatten ebenfalls 30 bis 40 Prozent ihres Gewichts eingebüßt, aber Zeichen von Skorbut waren bei ihrem Tode nicht vorhanden.

Diese letzten Tiere hatten indessen von der „antiskorbutischen" Nahrung so viel zu fressen bekommen, wie sie nur wollten; aus dem Obigen kann man sehen, daß der Ausfall aufs gleiche hinauskommt — d. h. die Tiere bekommen nicht Skorbut, selbst wenn ihnen während des ganzen Versuches nur dieselbe Menge Nahrung in „antiskorbutischer" Gestalt zuerteilt wird, die in getrocknetem Zustand Skorbut bei Tieren ungefähr desselben Gewichts hervorruft.

Ehe ich diese hier besprochenen Versuche verlasse, will ich noch eines Umstandes erwähnen, der besondere Aufmerksamkeit verdient. Es ergibt sich aus den Kurven, S. 141 u. f., daß die Tiere, die mit „antiskorbutischer" Nahrung gefüttert werden — solange sie genügend hier-

[1] Mit Ausnahme der auf der Kurve 3 angeführten Tiere, von denen das eine nachts aus dem Käfig entwichen war und einen Teil Hafer gefressen hatte, wie viel läßt sich nicht sagen; es saß am Morgen in einer Schüssel voll Hafer.

[2] Zit. nach Hammarsten, *Lehrbuch der physiolog. Chemie.* Wiesbaden 1907. 6. Aufl. S. 727.



von erhalten — an Gewicht stärker zunehmen als die Tiere, die von der getrockneten Kost leben. Besonders tritt dies aus Kurve 5 hervor, aber auch auf den beiden anderen Kurven offenbart sich ein auffallender Unterschied. Dies muß darauf hinweisen, daß die „antiskorbutische“ Kost im großen und ganzen besser als die „skorbuterregende“ ausgenützt wird, was auch mit den von mir auf S. 139 berichteten Resorptionsversuchen übereinstimmen mag.

5. Schluß.

Ein Zusammenfassen dessen, was ich in den hier berichteten Untersuchungen gefunden habe, ergibt folgendes:

Ausschließliches Füttern mit anderen getrockneten Pflanzensamen als Getreidearten ruft bei den Meerschweinchen in der Regel skorbutische Veränderungen hervor; doch treten diese erst später und dann in milderer Form auf, als wenn die Tiere mit Getreidesorten allein gefüttert wären; einzelne Tiere werden auch gar nicht von der Krankheit betroffen.

Füttert man Meerschweinchen mit einer gemischten konservierten Kost, so ist das Resultat verschieden, je nachdem die Mischung Nahrungsmittel der einen oder der anderen Art enthält. Wenn die Nahrungsmittel der Mischung je für sich wenig oder gar nicht „antiskorbutisch“ wirken, werden die Versuchstiere nach kurzer Zeit sterben und werden bei ihrem Tode an ausgeprägten skorbutischen Veränderungen leiden — eine solche Kost übt hinsichtlich des Entstehens des experimentellen Meerschweinchenskorbuts dieselbe Wirkung aus, wie ein ausschließliches Füttern mit Hafer allein. Ganz anders gestaltet sich die Sache, wenn die gemischte Kost, mit der die Tiere gefüttert werden, ein konserviertes Nahrungsmittel enthält, dem eine ausgesprochen „antiskorbutische“ Kraft innewohnt; in dem Fall werden die Tiere lange leben und werden bei ihrem Tode keinerlei Merkmale der hier behandelten Krankheit tragen.

Ein „skorbuterregendes“ Nahrungsmittel kann unter gewissen Umständen zu einem „antiskorbutischen“ verwandelt werden, wenn verschiedentliche Pflanzensamen eingeweicht und zum Keimen gebracht werden.

Ferner geht aus den hier angeführten Untersuchungen hervor, daß die „antiskorbutische“ Wirkung gewisser Nahrungsmittel nicht auf Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate, Zellulose oder Salze im allgemeinen zurückzuführen ist.

Auch kann man aus den mir zugänglichen chemischen Analysen keinen einzelnen Nahrungsstoff herausgreifen, der als der Träger der „antiskorbutischen“ Wirkung zu bezeichnen wäre.

Weiter habe ich bewiesen, daß weder die Enzyme im allgemeinen, noch besondere Enzyme an und für sich „antiskorbutische“ Tätigkeit entfalten.



Aus meinen Untersuchungen geht weiterhin hervor, daß bei dem experimentellen Meerschweinchenskorbut der Tod allerdings als Folge einer Unterernährung im allgemeinen eintritt, daß diese aber nicht das Entstehen der Krankheit verursacht; dies letztere stimmt auch mit den von Holst und Frölich bei einseitiger Fütterung gefundenen Ergebnissen überein.

Ich will ferner bemerken, daß meine Versuche auch die Auffassung der obengenannten Forscher über die Rolle der Azidose bei der Pathogenese des experimentellen Meerschweinchenskorbuts bestätigen; auch ich habe keinen Haltepunkt dafür finden können, daß dieser Zustand die Krankheit hervorrufen könne.

Schließlich sei hinzugefügt, daß ich eine Infektion als Ursache der Krankheit für völlig ausgeschlossen halte, indem die Tiere mit frischem und getrocknetem Futter wiederholt gegenseitig ihre Käfige wechselten, ohne daß diese reingemacht waren; ebenso habe ich zu wiederholten Malen die Tiere, die mit frischer Kost gefüttert wurden, mit solchen zusammengebracht, die an ausgeprägten skorbutischen Erscheinungen litten, ohne daß die ersteren später irgendwelche Zeichen der Krankheit zeigten.

Den vorliegenden Untersuchungen ist mithin nichts zu entnehmen, was die Ätiologie des experimentellen Meerschweinchenskorbuts unserem bisherigen Wissen nach erklären könnte.

Will man auf dem augenblicklichen Standpunkt der Sache eine Erklärung finden, so ist man genötigt, eine Hypothese aufzustellen. In dem Falle ist, meiner Meinung nach, die von Budd und Busk hinsichtlich des menschlichen Skorbuts aufgestellte Theorie, daß nämlich der Mangel eines oder mehrerer **unbekannter** Stoffe die Ursache der Krankheit sei, die wahrscheinlichste auch in betreff des experimentellen Meerschweinchenskorbuts — wie dies auch von Holst und Frölich betont ist.

Ich habe um so weniger Bedenken, mich bis auf weiteres dieser Auffassung anzuschließen, als auch eine Reihe anderer Versuche die Annahme wahrscheinlich machen, daß sich in der Tat unbekannte Stoffe finden, die für die Ernährung erforderlich sind. Ich denke hierbei an die Untersuchungen über die Ernährung mit ausschließlich chemisch reinen Nahrungsstoffen[1], sowie über die Geflügelpolyneuritis.[2]

---

[1] z. B. Socin, *Zeitschrift f. physiolog. Chemie.* 1891. Bd. XV. S. 93 und Falta u. Noeggerath, Hofmeisters *Beiträge.* 1906. Bd. VII. S. 313.

[2] Eijkman, Virchows *Archiv.* 1897. Bd. CXLVIII. S. 523. — *Archiv f. Hygiene.* 1906. Bd. LVIII. S. 150. — Grijns, *Ebenda.* 1907. Bd. LXII. S. 128. — Axel Holst, *Norsk Mag. f. Lägevidensk.* 1907. Bd. V. S. 569. — Schaumann, *Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene.* 1910. Bd. XIV. S. 1. u. a.

Auf die Frage, welcher Natur diese Stoffe wohl sein können, muß die Antwort lauten: das wissen wir nicht.

Es bietet sich nirgends ein Haltepunkt dafür, daß es dieselben Stoffe sind, die der Geflügelpolyneuritis entgegenwirken — denn die Nahrungsmittel, die selbst in kleinen Mengen verabreicht das Entstehen letzterer Krankheit verhindern, besitzen keineswegs dieselbe Wirkung auf den experimentellen Meerschweinchenskorbut, selbst wenn die Tiere ausschließlich mit einem solchen Nahrungsmittel, z. B. mit Hefe oder gelben Erbsen gefüttert werden.

Zudem zeigt es sich, daß Grijns[1] Versuche mit keimenden Katjang-Idjobohnen angestellt hat; diese hatten beim Keimen ihre Fähigkeit, die Geflügelpolyneuritis zu verhindern, verloren, während, wie früher erwähnt, in bezug auf die Wirkung der Erbsen und des Getreides auf den Skorbut des Meerschweinchens eben das Umgekehrte der Fall ist.

Die Eigenschaften der „antiskorbutischen" Stoffe können — den bisherigen Untersuchungen zufolge — ebenfalls nicht zu ihrer Klassifizierung beitragen. Bald werden sie durch Trocknen, Erhitzen oder Stehen an der Luft vernichtet, bald können sie diesen Einwirkungen widerstehen; und je nach Belieben können sie in anderen Fällen — durch verschiedenes Behandeln des betreffenden Nahrungsmittels — vernichtet oder wieder hervorgerufen werden.

Man erhält unwillkürlich den Eindruck, daß es sich um eine Reihe „antiskorbutischer" Stoffe mit verschiedenen Eigenschaften handelt, die aber doch einen gemeinsamen Kern enthalten können, der in Wirklichkeit das „antiskorbutische" Agens ist, genau so, wie Eisen den wirksamen Stoff in allen den mannigfaltigen, in chemischer und physikalischer Hinsicht verschiedenartigen „antianämischen" Stoffe bildet.

Fände sich solch ein antiskorbutisch wirkender Kern, so ließe sich eine glaubhafte Erklärung für die verschiedene Wirkung der vegetabilischen Nahrungsmittel dem experimentellen Meerschweinchenskorbut gegenüber finden.

[1] *Geneeskundige Tijdschr.* 1901. S. 40—41.

Versuche mit getrockneten Erbsen, Linsen und Mandeln.

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang und Ende des Versuches in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Tibiae	Femora	
Gelbe Erbsen	1	460—285	52	+	11	2	14 +	1 +	1 +	
	2	335—225	29	+	6	2	6 +, 9 —	1 +	1 —	
	3	300—190	55	+	1	0	3 +, 18 —	2 —	1 +, 1 —	
	4	350—240	41	+	0	0	21 —	2 —	2 —	
	5	340—210	44	+	0	0	20 —	1+, 1beg.+	1bg.+, 1—	
Trockene grüne Erbsen . .	6	330—220	58	+	0	0	2 +, 15 —	1beg.+, 1—	2 —	Pneumonie.
	7	385—200	131	—	0	0	16 —	2 —	2 —	Pleurit.
	8	370—210	64	+	10	2	7 +, 10 —	2 +	2 —	
	9	340—226	57	and. +	0	0	20 —, 2 +	2 —	2 —	Pleurit.
Linsen	10	360—185	33	+	0	0	29 —	2 —	2 —	
	11	270—200	34	+	0	2	5 +, 8 —	1 +, 1 —	2 —	
	12	375—280	117	—	0	0	18 —	2 —	1 —	
	13	385—210	27	—	0	0	19 —	2 —	1 beg. + ? 2 —	Peritonit, perf. duod.
Grüne Erbsen 1 Stunde bei 100° gekocht + das Kochwasser	14	330—185	27	+	0	1	8 —, 6 +	2 +	2 —	
	15	370—195	36	+	4	2	8 +, 6 —	2 +	2 +	
	16	360—210	35	+	8	2	15 +, 8 —	2 +	1 +, 1 —	
	17	375—210	36	+	4	2	6 +	Nicht untersucht.		
Desgl. bei 112° + desgl. .	18	350—220	32	+	6	0	17 +, 5 —	2 +	1 +, 1 —	
	19	395—260	32	+	1	2	19 +, 3 —	2 +	2 —	
	20	395—230	36	+	5	2	15 +, 2 —	2 +	1—, 1 fehlt	
Gelbe Erbsen 1 Stunde bei 112° gekocht + desgl.	21	365—240	34	+	8	2	18 +, 3 —	2 +	2 +	
	22	375—210	34	+	1	2	18 +, 2 —	2 +	2 +	
	23	335—195	35	+	0	0	20 —	2 +	2 —	
	24	320—180	36	+	8	2	11 +, 10 —	2 +	1 +, 1 —	
Süße Mandeln	25	325—155	28	+	0	1	3 +, 13 —	2 +	1 +, 1 —	
	26	330—155	28	+	0	1	2 +, 11 —	2 +	2 —	
Hafer + Naturbutter . . .	27	310—156	24	+	die meisten	1	18 +	1 —	1 —	
	28	300—170	22	+	7	0	Nicht untersucht.			
Hafer + Kunstbutter . . .	29	305—190	22	+	22	2	„ „			
	30	320—190	24	+	6	2	„ „			

2. Versuche mit gemischter Kost.

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl) Rippen	Kniegelenke	Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen Rippen	Tibiae	Femora	Anmerkung
Hafer + grüne Erbsen āā .	31	430—280	36	+	alle.	2	16 +, 2 —	2 +	2 +	
	32	350—230	29	+	9	0	17 +, 6 —	2 +	2 +	
	33	350—200	31	+	2	0	Nicht untersucht.			
	34	370—225	31	+	14	2	18 +, 2 —	2 +	2 +	
Hafer + gelbe Erbsen und Maggis Suppenextrakt, 50 grm pro Tier und Tag	35	380—275	27	+	3	2	4 +, 15 —	2 +	2 beg. +	
	36	360—225	30	+	7	2	18 +, 4 —	2 +	1 +, 1 +	
	37	350—245	30	+	9	2	17 +, 2 —	2 +	1+, 1 bg.+	
	38	340—180	30	+	10	2	Nicht untersucht.			
Hafer, gelbe Erbsen, Reismehl āā 50 grm in 150 ccm Wasser eingeweicht*)	39	330—165	28	+	2	2	2 +, 12 —	2 +	2 +	
	40	380—220	28	+	7	2	7 +, 8 —	2 +	1 +, 1 —	
	41	260—210	21	+	0	2	Nicht untersucht.			
	42	330—190	25	+	0	0	19 —	2 —	2 —	
	43	345—215	20	+	1	2	1 +, 21 —	2 +	2 —	
	44	340—180	29	+	7	2	18 +, 2 —	2 +	2 +	
*) Desgl. + in 100 ccm lime-juice eingeweicht	45	345—205	35	+	0	0	22 —	2 —	2 —	
	46	360—220	20	+	0	0	24 —	2 —	2 —	
	47	355—185	38	+	8	2	17 +, 4 —	2 +	2 +	
	48	270—235	24	+	0	0	19 —	2 —	2 —	
	49	340—185	24	+	0	0	17 —	2 —	2 —	
	50	350—230	20	+	0	0	17 —, 1 +	2 —	2 —	Lungenaff. Tbc.?
	51	335—205	32	+	6	2	11 +, 8 —	2 +	1+, 1 fehlt	
Desgl. + in 100 ccm Preißelbeersaft eingeweicht	52	400—200	28	+	2	1	3 +, 11 —	2 +	2 +	
	53	345—175	25	+	0	0	22 —, 1 +	2 +	2 —	
	54	400—250	27	+	1	0	12 —, 1 +	2 —	1 —, 1 fehlt	
	55	365—230	18	+	2	0	17 —, 1 +	2 —	2 —	
	56	350—190	21	+	0	0	16 —	2 —	2 —	
	57	360—220	24	+	0	0	21 —	2 —	2 —	
	58	355—205	27	+	0	0	18 —	2 —	2 —	
Desgl. + in 100 ccm Himbeersaft eingeweicht	59	370—265	43	—	0	0	16 —, 1 and. +	2 —	2 —	
	60	355—230	54	—	0	0	16 —	2 —	2 —	
	61	370—205	74	—	0	0	16 —	2 —	2 —	
	62	375—300	58	and. +	0	0	26 —	1 —, 1 fehlt	2 —	Pneumonie.
Desgl. + 100 ccm Himbeersaft bei 110° 1 Stunde gekocht	63	360—240	29	and. +	0	0	19 —	2 —	2 —	
	64	360—193	20	and. +	0	0	19 —	2 —	2 —	
	65	375—220	25	—	0	0	19	2	2 —	

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Tibiae	Femora	
50 grm gelbe Erbsen, 50 „ getrockn. Mohrrüben, 20 „ Mandeln, 20 „ Malzextrakt, 30 „ getrocknetes Malz, 5 „ Malzkeime u.-wurzeln, 10 „ Butter, 10 „ Preßhefe, 20 „ Glutencakes, gemischt gemahlen, in 300 grm physiologisches Kochsalzwasser.*)	84	280—170	30	+	5	2	13 +, 3 —	2 +	1 +, 1 —	
	85	310—170	33	+	14	2	16 +, 2 —	2 +	2 +	
*) Hafer + Malzextrakt	66	340—220	23	+	4	1	3 +, 2 —	1 +	1 +	
	67	330—190	26	+	14	2	Nicht untersucht.			
Getrockn. Pilsenermalz	68	285—135	27	+	2	2	5 +, 6 —	2 +	1 +	
	69	275—150	30	+	3	1	4 +, 5 —	1 +	0	
Frisch. Preßhefe + Wasser	70	280—185	25	+	1	0	Nicht untersucht.			
	71	300—175	21	+	0	1	8 +, 5 —	1 —	1 —	
Hafer + 10 grm frische Preßhefe	72	590—310	29	+	2	1?	3 +, 4 —	1 —	1 +	
	73	590—365	26	+	0	2	5 —	0	1 —	
Hafer + 10 grm Preßhefe + 1 pct. Citras ferrico-ammon., 1/2 pct. Citras natr. und 1 pct. Carb. calc.-Lösung	74	535—350	28	+	4	0	2 +, 6 —	1 —	1 —	
	75	590—465	25	+	24	2	Nicht untersucht.	1 +	1 +	Peritonit.
Malzkeime und -wurzel	76	320—190	28	+	8	2	6 +, 8 —	2 +	1 —	
Glutencakes	77	760—443	32	+	0	0	8 +, 4 —	1 —	1 —	
Glutencakes + 10 grm Kohl bei 112° gekocht	78	650—340	25	+	0	0	12 —	1 —	1 —	
(Siehe auch Fußnote S. 129.)										

2. Versuche mit gemischter Kost. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Untere Enden der Tibiae	Obere Enden der Femora	
2 Teile Weizenmehl, 1 Teil gelbe Erbsen, 1 „ Butter, 1/2 „ Mandeln, 1/2 „ Malz, 1/2 „ Preßhefe, 1/2 „ Glutencakes, 1/10 „ Malzkeime und -wurzeln, 1/25 „ Chlornatrium, gemischt, zu Mehl gemahlen, zu Cakes gebacken.	85	330—195	27	+	11	2	15 +	2 +	2 —	
	86	320—202	29	+	7	2	14 +, 9 —	2 +	1 +, 1 —	
	87	325—180	28	+	13	2	21 +	2 +	2 +	
	88	325—195	30	+	14	2	19 +, 4 —	2 +	2 +	
2 Teile Reismehl, 1 Teil getrockneter Grünkohl, 1 „ getrocknete Kartoffel, 1 „ trockne gelbe Erbsen.	89	437—670 getötet.	257	—	0	0	11 —	2 —	1 —, 1 fehlt	
	90	364—750 getötet.	260	—	0	0	12 —	2 —	2 —	
	91	356—371	160	—	0	0	18 —	2 —	2 —	
	92	330—850 getötet.	262	—	0	0	15 —	2 —	2 —	
	93	405—455	309	—	0	0	14 —	2 —	2 —	Tbc. pulmon., hep. et lienis.
	94	430—405	319	—	0	0	10 —	2 —	2 —	
	95	400—435	296	—	0	0	13 —	2 —	2 —	
	96	384—525	304	—	0	0	16 —	2 —	2 —	
Glutencakes + 80 grm Kohl bei 112° gekocht . .	79	670—375	25	+	0	0	10 —, 2 +	1 —	1 —	
Hafer + Wasser. Jeden 2. Tag 10 ccm folgender Lösung ins Peritoneum eingespritzt: Chlornatrium 0·5, Bicarb. natr. 0·5, Aqua 100·00	80	425—240	30	+	8	2 +	16 +, 5 —	2 +	1 +, 1 —	Stark alkalischer Urin, † 36 Std. nach der letzten Einspritzung.
	81	380—210	24	+	3	2 +	3 +, 17 —	2 —	1 +, 1 bg. +	
	82	376—215	16	+	4	1 +	4 +, 17 —	2 +	2 —	
	83	479—250	14	and. +	0	0	20 —	2 —	2 +	

5. Versuche mit keimendem Korn, Erbsen und Linsen.

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	
Keimende Gerste	97	380—265	52	—	0	0	17 —	2 —	2 —	
	98	470—342 geschlachtet.	92	—	0	0	16 —	2 —	2 —	10 Tage vor dem Tode wurden 4 Junge geboren.
Keimender Hafer	99	590–300	35	+	0	0	6—, 2 bg. +	1 —	1 —	
	100	290—173	36	—	0	0	14 —	1 —	1 —	
	101	290—175	72	—	0	0	21 —	2 —	2 —	
	102	360—230	78	—	0	0	19 —	2 —	2 —	
Keimende gelbe Erbsen . .	103	337—276	59	—	0	0	16 —	2 —	2 —	
	104	355—225	76	—	0	0	10 —	2 —	2 —	
	105	429—360	60	—	0	0	20 —	2 —	2 —	Abszeß in Ober- und Unterkiefer.
	106	456—315	39	—	0	0	16 —	2 —	2 —	
Keimende grüne Erbsen .	107	345—496 getötet.	182	—	0	0	17 —	2 —	2 —	
	108	345—422 getötet.	182	—	0	0	15 —	2 —	2 —	
	109	360—385	143	1 Zahn and. + die übrigen —.	0	0	18 —	2 —	2 —	
	110	325—387	182 Lebt, s. Nr. 119.	.	.	.	.	.	.	Nach dem 182. Tage Hafer+grüne Erbsen, † 819. Tag, Pleurit.
Keimende Linsen	111	407—292	102	—	0	0	19 —	2 —	2 —	
	112	400—270	151	—	0	0	18 —	2 —	2 —	Purulente Inf. d. Lunge u. Pleura.
	113	374—283 getötet.	183	—	0	0	20 —	2 —	2 —	
	114	352—193	89	—	0	0	18 —	2 —	2 —	Pneumonie.



3. Versuche mit keimendem Korn, Erbsen und Linsen. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	
Keimende gelbe Erbsen und Hafer.	115	300—274	139	—	0	0	21 —	2 —	2 —	Pneumonie.
	116	350—191	61	and. +	0	0	19 —	2 —	2 —	
	117	340—219	47	and. +	2[1]	0	17 —	2 —	2 —	[1] Fraktur beider Knochen mit entsprechender Neubildung von Bindegewebe.
	118	300—199	56	and. +	0	0	20 —	2 —	2 —	
Keimende grüne Erbsen und Hafer.	119	389—247	137	—	0	0	23 —	2 —	2 —[2]	[2] Von $^{21}/_{5}$—$^{20}/_{11}$ nur keimende gelbe Erbsen (s. Nr. 110), † Pleuritis.
	120	358—355 getötet.	165	—	0	0	15 —	2 —	2 —	
	121	331—550 getötet.	165	—	0	0	17 — 1 beg. + ?	2 —	2 —	
Schoten	122	363—465 getötet.	111	—	0	0	18 —	2 —	2 —	
	123	363—224	61	—	0	0	19 —	2 —	2 —	
	124	402—520 getötet.	111	—	0	0	17 —	1 —, 1 fehlt	1 —, 1	
	125	323—210	100	and. +	0	0	17 —	2 —	2 —	
Gerstenkörner, 24 Stunden in Wasser eingeweicht.	126	300—160	26	+	8	2	14 +, 4 —	2 +	1 +, 1 —	
	127	340—220	29	+	11	2	18 +, 2 —	2 +	1 +, 1 —	
	128	375—220	28	+	4	2	12 +, 8 —	2 +	1 +, 1 —	
	129	310—220	33	+	9	2	13 +, 6 —	2 +	2 +	
Gekeimte Gerste, bei 37° getrocknet.	130	365—210	32	+	8	2	11 +, 2 —	1 +	1 +	
	131	365—190	30	+	9	2	8 +, 5 —	1 +	1 +	
	132	390—200	24	+	6	1	2 +, 12 —	2 +	1 +, 1 —	
	133	430—280	22	+	5	2	16 +, 4 —	2 +	1 +, 1 —	

3. Versuche mit keimendem Korn, Erbsen und Linsen. (Fortsetzung.)

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Obere Enden der Tibiae	Untere Enden der Femora	
Gekeimte Gerste, bei 37° 5—20 Tage getrocknet, wieder erweicht, zum Keimen gebracht.	134	395—220	43	And. im Unterkiefer.	0	0	17 —	2 —	2 —	
	135	385—426	30 getötet	—	0	0	15 —	2 —	2 —	
Gekeimte Gerste, bei 37° getrocknet, gemahlen, in Wasser 24 Std. erweicht.	136	302—178	32	+	8	2	12 +, 7 —	7 —, 2 +	1 +, 1 —	
	137	307—188	34	+	8	2	15 +, 7 —	1 +, 1 —	2 +	
	138	332—200	32	+	10	2	14 +, 2 —	1 +, 1 —	1 +, 1 —	
Keimende, grüne Erbsen, 1 Stunde bei 100° gekocht inkl. Kochwasser.	139	397—452	148	—	0	0	14 —	2 —	2 —	† Ileus.
	140	430—510	137	—	0	0	13 +, 4 + 2 beg. +	2 —	2 —	† Pleurit., Pericardit.
	141	435—474	196	and. +	8	1	6 —, 13 +	1 +, 1 —	2 —	
	142	444—550	152	—	0	0	15 —	2 —	2 —	
Keimende, gelbe Erbsen, 1 Stunde bei 100° gekocht inkl. Kochwasser.	143	295—206	23	—	0	0	14 —	2 —	2 —	
	144	320—330	30	—	0	0	17 —	1 +, 1 fehlt	2 —	† Ileus?
	145	360—258	37	Im Unterkiefer and. +	0	0	16 —	2 —	2 —	
Keimender Phaseol. radiatus, 1 Std. bei 100° gekocht.*) [Bis 58. Tag mit den rohen Bohnen gefüttert.]	146	357—373	92 getötet	—	0	0	19 —	2 —	2 —	
	147	360—250	63	—	0	0	22 —	2 —	2 —	
*) Rohe, trockene indische Bohnen, bis 58. Tag. Danach dieselben gekocht.		400—270	83	+	3	2	15 —, 5 +	1 —, 1 +	1 —, 1 +	
		440—250	75	+	10	2	16 +, 5 —	2 +	1 +, 1 —	

4. Ausnützungsversuche.

Nahrungsmittel	Nummer	Gewicht jedes Tieres am Anfang u. Ende des Vers. in grm	Lebensdauer jedes Tieres in Tagen	Lockerung der Zähne	Blutungen um (Anzahl)		Skorbutische Veränderungen des Knochenmarkes in Anzahl mikroskopisch untersuchter Knochen			Anmerkung
					Rippen	Kniegelenke	Rippen	Tibiae	Femora	
Hafer + frischer Kohl . .	148	346—250	58	—	0	0	17 —	2 —	1—, 1 nicht untersucht	
Hafer u. getrockneter Kohl in derselben Menge wie vorhergehend.	149	355—232	60	+	1	1	19 —, 1 +	1 —, 1 +	2 —	
Keimende Gerste	150		19	—	0	0	19 —	2 —	2 —	
Keimende Gerste getrocknet in derselben Menge wie vorhergehend.	151		20	+	0	1?	20 —	2 —	2 —	
Trockene gelbe Erbsen, trockene Gerste u. getrocknete Löwenzahnblätter.	152	325—170	24	+	2	1	8 +, 4 —	2 +	2 +	
Keimende gelbe Erbsen, keimende Gerste und frische Löwenzahnblätter.	153	325—230	26 getötet	—	0	0	10 —	2 —	2 —	
Wie Nr. 152	154	380—170	27	+	5	1	13 +, 4 —	2 —	1 +, 1 —	
Wie Nr. 153	155	303—200	28	—	0	0	10 —	2 —	2 —	
Gelbe Erbsen, Gerste, getrocknete Löwenzahnblätter u. getrocknete Mohrrüben āā in Wasser erweicht.	156	310—203	36	and. +	9	2	18 +, 3 —	2 +	2 +	
Frische desgl. u. keimende desgl. in derselben Menge wie vorhergehendes.	157	310—291	35	—	0	0	20 —	2 —	2 —	

[Mitteilungen aus dem hygien. Institut der Universität zu Christiania.]

Experimentelle Untersuchungen über den infantilen Skorbut.

Von

Dr. med. **Theodor Frölich**
in Christiania.

I. Einleitung.

Aus der Abhandlung des Hrn. Prof. Dr. A. Holst und des Verfassers in dieser Zeitschrift geht hervor, daß es uns gelungen ist, durch einseitige Fütterung von Meerschweinchen mit den verschiedenen Sorten von Getreidekorn, Brot und Grütze ein Krankheitsbild hervorzurufen, das genau dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen, die man bei dem infantilen Skorbut findet, darbietet.

Da der infantile Skorbut häufig eben nach einer durch lange Zeit fortgesetzten einseitigen Ernährung mit Mehlpräparaten auftritt, war es auch in ätiologischer Beziehung eine so auffallende Übereinstimmung, daß es sehr naheliegend war zu versuchen, ob es möglich wäre, auch ein anderes Moment, dem man eine große Bedeutung in der Ätiologie des infantilen Skorbuts beigelegt hat, experimentell zu beleuchten — ich meine eine einseitige Ernährung mit Milch, die einer unverhältnismäßig starken und langdauernden Erhitzung ausgesetzt worden ist.

In der kurzen Zeit, die vergangen ist, seitdem der infantile Skorbut — unter dem Namen „akute Rachitis“ — zum ersten Male von Möller in Königsberg (1857) beschrieben wurde, ist es mehr und mehr auffällig geworden — besonders nach den schönen und überzeugenden Untersuchungen Neumanns[1] —, wie sein Auftreten in dem innigsten Zu-

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. S. 628 u. 647 und Artikel: Säuglingsskorbut. *Deutsche Klinik.* 1904. Bd. VII. S. 341.



sammenhang steht mit der theoretischen und praktischen Entwicklung, welche die Frage einer verbesserten künstlichen Kinderernährung durchgemacht hat; ja es scheint, als ob die zunehmende Häufigkeit der Krankheit in erster Reihe bezogen werden kann auf die Bestrebungen, die darauf ausgegangen sind, die verschiedenen Milchsurrogate in chemischer Beziehung der Muttermilch so ähnlich als möglich und in bakteriologischer Beziehung so steril als möglich zu machen.

Selbstverständlich haben die vielen Bestrebungen, die künstliche Kinderernährung zu verbessern, ihre volle Berechtigung gehabt, besonders in dem Kampf gegen die akuten Ernährungsstörungen ex infectione, auf der anderen Seite aber ist man während der praktischen Durchführung dieser Bestrebungen mehr und mehr darüber klar geworden, daß eine langdauernde, einseitige Ernährung mit einer durch chemische Prozesse oder starke Erhitzung „denaturierten" Nahrung auch ihre Schattenseiten haben kann. Ich will in dieser Verbindung nur die chronischen Verdauungsstörungen, die leichteren und schwereren Formen von Anämie und die Atrophie mit ihrem oft ernstlichen, ja unheilbaren Verlauf erwähnen.

Außer diesen allgemein bekannten Zuständen nimmt auch der infantile Skorbut einen hervorragenden Platz ein unter den Übeln, die durch eine solche Nahrung bedingt sind.

Der infantile Skorbut scheint nur bei künstlich ernährten Kindern vorzukommen — die wenigen Fälle, die bei Brustkindern beschrieben sind, können nicht als beweiskräftig[1] angesehen werden —, und alle Erfahrungen sprechen entschieden dafür, daß die Krankheit nur bei Kindern auftritt, die durch mehrere Monate künstlich ernährt worden sind (Neumann); bei Kindern unter $^1/_2$ Jahr wird sie daher selten beobachtet.

Als diese früher nur wenig beachtete Krankheit durch die musterhafte Beschreibung Thomas Barlows[2] in den achtziger Jahren mehr und mehr bekannt wurde, war es in erster Reihe das Verhalten der Krankheit zu Rachitis und Skorbut sowie die ätiologischen Verhältnisse, die zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht wurden. Schon Barlow hob hervor, daß die Krankheit mit Skorbut identisch sei, daß sie vorzugsweise auf eine durch lange Zeit dauernde Ernährung mit prä-

[1] Ein von G. Freund (*Deutsches Archiv für klin. Medizin*, Bd. LXXXVI, S. 129) beschriebener Fall und ein von Hochsinger (in *Sem. méd.* 30. Juni 1909, S. 12 referiert) demonstrierter Fall nehmen vielleicht eine Ausnahmestellung ein, speziell der Fall Hochsinger.

[2] *Medico-chirurg. Transact.* London 1883. Vol. LXVI. p. 159. — *Brit. med. Journal.* 10. Nov. 1894. p. 1029.



servierten Nahrungsmitteln bezogen werden mußte und nicht bei natürlich ernährten Kindern vorkam.

Diese drei Behauptungen haben vielen divergierenden Meinungen zum Trotze (speziell ist das Verhalten der Krankheit zu Rachitis Gegenstand vieler Diskussionen gewesen) mehr und mehr Anerkennung gefunden; die eigentliche Ursache der Krankheit aber ist noch heutigentags ein ungelöstes Problem.

Wenn man auf der einen Seite bedenkt, daß der infantile Skorbut vorzugsweise, ja beinahe ausschließlich Kinder befällt, die unter guten hygienischen Verhältnissen leben, die reichlich und nach den strengsten Forderungen der künstlichen Kinderernährung ernährt werden, während auf der anderen Seite der klassische Skorbut Erwachsener vorzugsweise Individuen befällt, die unter schlechten hygienischen Verhältnissen und unter schlechten Ernährungsbedingungen, ja unter Hungerzuständen leben, kann man mit Recht die Identität beider Krankheiten bezweifeln und zugleich verstehen, wie schwer es ist, die gemeinschaftliche Ursache ins reine zu bringen.

Da indessen alle Erfahrungen entschieden dafür sprechen, daß die beiden Krankheiten in erster Reihe abhängig sind von der Ernährung, die die betr. Patienten in den letzten Monaten vor dem Ausbruche der Krankheit erhalten haben, hat man betreffs des infantilen Skorbuts in den letzten Jahren mehr und mehr darauf Gewicht gelegt, genau herauszufinden, wie die einzelnen Patienten in der Zeit, die vor der Krankheit vorausgegangen ist, ernährt worden sind (Neumann).

Aus den in dieser Beziehung genau erforschten Fällen[1] geht hervor, daß die Ernährung in der Hauptsache auf drei Gruppen bezogen werden kann.

Erstens begegnet man sehr häufig Fällen, die auf eine durch mehrere Monate fortgesetzte ausschließliche oder beinahe ausschließliche Ernährung mit einem der vielen im Handel vorkommenden Kindermehlpräparaten zurückgeführt werden können.

Fälle, in dieser Weise entstanden, sind besonders von England und Amerika[2] beschrieben, in welchen Ländern diese kostspieligen Präparate eine große Ausbreitung in den Häusern der gut situierten Gesellschaftsklassen gefunden haben.

Da die Fälle dieser Gruppe mit Rücksicht auf die Zusammensetzung der Nahrung durch die in der Abhandlung des Hrn. Prof. Holst und

[1] Eine detaillierte Beschreibung findet sich in der oben zitierten Abhandlung Neumanns und in der dänischen Monographie: *Barlows sygdom*, von Adolph Meyer. Kjöbenhavn 1901.

[2] The American Pediatric Societys collective Investigation on Infantile Scurvy in North America. *Medical Record*. 2. Juli 1898.



des Verfassers mitgeteilten Untersuchungen eine umfassende experimentelle Beleuchtung gefunden haben, will ich mich bei ihnen nicht näher aufhalten.

Zweitens begegnet man häufig Fällen, die durch eine lange dauernde Ernährung mit einem der vielen Milchpräparate entstanden sind. Diese Milchpräparate, gewöhnlich aus Kuhmilch hergestellt, sind durch verschiedene Zusätze oder durch chemische und thermische Prozesse oft in ein von der ursprünglichen Milch weit verschiedenes Produkt verwandelt, das ohnedies oft in gekochtem Zustand zur Anwendung kommt.

Diese Gruppe stimmt im großen ganzen mit der dritten Gruppe überein, die Kinder umfaßt, die mit mehr weniger stark erhitzter Voll- oder verdünnter Milch ernährt sind.

Da die Krankheit bisher nicht bei mit roher Milch ernährten Kindern beobachtet ist, scheint es, als ob das schädliche Moment in der Erhitzung gesucht werden muß, obgleich die Krankheit außerordentlich selten ist im Verhältnis zur großen Anzahl von Kindern, die mit erhitzter Milch ernährt werden; speziell ist die Krankheit in den letzten Jahren seltener beobachtet worden, nachdem man bei der Zubereitung der Milch zu dem jetzt gebräuchlichen Verfahren, die Milch nur kurz aufzukochen oder die Flaschen in kochendes Wasser einige Minuten zu stellen, überging.

Von einzelnen Fällen abgesehen, die mit Sicherheit nach dem Gebrauch einer sehr vorsichtig erhitzten Milch beobachtet sind, ist die überwiegende Mehrzahl der Fälle auf die Verwendung einer Milch, die einer langwierigen und starken Erhitzung ausgesetzt war, zurückzuführen.

So wurde die Krankheit nicht selten nach der Einführung des Soxhletapparates beobachtet, indem man nämlich anfangs die Milchflaschen 45 Minuten in kochendem Wasser in einem verschlossenen Behälter stehen ließ, ein Verfahren, das von einer weit mehr eingreifenden Wirkung auf die Milch als die jetzt gebräuchliche schnelle Erhitzung während einiger Minuten ist.

Und gleichwohl wurde der infantile Skorbut auch nicht nach dem Gebrauch der ad modum Soxhlet behandelten Milch konstant beobachtet.

Im großen ganzen war die Bedeutung der starken und lange dauernden Erhitzung in ätiologischer Beziehung etwas unsicher, bis im Jahre 1901 in Berlin eine förmliche Epidemie der Erkrankung auftrat, die nur von diesem Gesichtspunkt aus erklärt werden konnte.

Das Verdienst, die Bedeutung der Erhitzung ins rechte Licht gestellt zu haben, gebührt Neumann.

In einer im Jahre 1902 veröffentlichten Abhandlung teilte **Neumann**[1] mit, daß während er früher nur gelegentlich Fälle von infantilem Skorbut

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. S. 628 u. 647.



in Berlin beobachtet hatte, er seit dem Jahre 1901 21 Fälle zu sehen bekam; von diesen hatten 20 ihre Milch aus derselben Molkerei erhalten, und zwar aus einer solchen, welche seit dem Jahre 1901 ihre Kindermilch einer Pasteurisation[1] unterworfen hatte, bevor die Milch verkauft wurde. Bei den sämtlichen 20 Kindern wurde die vorher in der Molkerei pasteurisierte Milch nochmals im Soxhletschen oder Hartmannschen Apparat 10 bis 15 Minuten und noch länger gekocht, und mit der in dieser Weise behandelten Milch wurden sämtliche Kinder durch mehrere Monate ernährt.

Diese sehr wertvollen Beobachtungen Neumanns wurden ferner durch einen von Heubner[2] in der Berliner medizin. Gesellschaft im Jahre 1903 gehaltenen Vortrag bestätigt; aus diesem Vortrag ging hervor, daß Heubner ganz ähnliche Erfahrungen wie Neumann gemacht hatte. Während Heubner vom Jahre 1894 bis 1900 inklusive nur 23 Fälle in Berlin beobachtet hatte, bekam er im Jahre 1901 und 1902 59 Fälle zu sehen, von denen 19 pasteurisierte und gekochte, 12 im Soxhletschen Apparat 15 Minuten und noch länger erhitzte Milch und 11 künstliche Milch- und Mehlpräparate erhalten hatten.

In der auf den Vortrag Heubners folgenden Diskussion[3] wurden mehrere Mitteilungen über eine große Reihe von Fällen angeführt, die entstanden waren entweder nach einer mit der oben erwähnten identischen Ernährung oder unter Umständen, die dartun, daß eine lange dauernde Ernährung mit einer stark und lange erhitzten Milch in erster Reihe als die Ursache des infantilen Skorbuts angesehen werden muß.

Die Bedeutung der stark erhitzten Milch in ätiologischer Beziehung geht auch aus folgenden therapeutischen Erfahrungen hervor:

Erstens wissen wir, daß Fälle, nach dem Gebrauch einer stark und lange erhitzten Milch entstanden, durch fortgesetzte Anwendung derselben Milch geheilt werden können, wenn die Milch nur ganz kurz gekocht wird.

Zweitens wissen wir, daß Fälle, nach dem Gebrauch pasteurisierter und nachher gekochter Milch entstanden, durch fortgesetzte Anwendung derselben pasteurisierten Milch geheilt werden können, wenn man das nachherige Aufkochen unterläßt. So spricht sich Neumann[4] in seinem Vortrag im Verein für innere Medizin in folgender Weise aus: „Ich sagte Ihnen, daß die von einer hiesigen Molkerei durch „Dauer-Pasteurisation" vorbehandelte Milch häufig Barlowsche Krankheit erzeuge, wenn sie außerdem mindestens 10 Minuten im Soxhlet gekocht wird. — Kochen

[1] Nach Max Schultze (Diskussion in der Berliner medizin. Gesellschaft, in *Berliner klin. Wochenschrift*, 1903, S. 375 referiert) wurde die Milch anfangs bei 90 bis 95° pasteurisiert.

[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1903. Nr. 13. S. 285.

[3] *Ebenda.* 1903. S. 307, 353, 374, 443, 462.

[4] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. S. 648.



Sie die gleiche[1] Milch nur auf oder nur 3 Minuten im Soxhlet, oder erwärmen Sie dieselbe $1^1/_2$ Stunden bei 60 bis 65°, so können Sie gelegentlich trotzdem einfach hierdurch die Barlowsche Krankheit zur Heilung bringen.“

Drittens wissen wir, daß die leichteren Fälle der Krankheit durch fortgesetzten Gebrauch derselben Milch geheilt werden können, wenn man nur eine reichliche Zulage anderer ungekochter Nahrungsmittel (Apfelsinen, Zitronen usw.) gibt, während auf der anderen Seite die schwersten Fälle, die erfahrungsgemäß diejenigen sind, die nach dem Gebrauch einer besonders stark und lange gekochten Milch auftreten, ab und zu nur durch rohe Milch geheilt werden können.

Es wird von Interesse sein zu notieren, wie sich Cassel[2] über die Behandlung ausspricht: „Der Modus procedendi, den ich befolge, ist folgender: Daß die Sterilisation der Milch aufhört, ist selbstverständlich das wichtigste. — Ich gebe gewöhnlich den Rat, die Milch einmal bis zum Aufkochen zu erhitzen und dann jedesmal trinkwarm reichen zu lassen. Gewöhnlich führt dieses zum Ziel; aber nicht immer. Es gibt Fälle, bei denen, auch wenn die Milch nur kurze Zeit bis zum Sieden erhitzt wird, die Erscheinungen nicht schwinden. Ich habe dann in solchen Fällen die Milch pasteurisieren lassen. Auch dann ist die Barlowsche Krankheit in einzelnen Fällen nicht zu heilen gewesen. Erst als rohe Milch gereicht wurde, sind die Erscheinungen rückgängig geworden. Ich habe dies, gleichsam wie in einem Experiment, beobachten können und muß nochmals betonen, daß man in gewissen Fällen ohne Darreichen roher Milch nicht zum Ziel gelangt.“

Es verdient bemerkt zu werden, daß Cassel in dieser genauen Vorschrift nicht mit einem Wort erwähnt, daß es notwendig ist, die Milch mit einer Milch anderer Provenienz zu vertauschen — ein ursprüngliches Verderben der Milch als Ursache der Krankheit entspricht nicht seinen Erfahrungen.

Es scheint nach den hier angeführten Tatsachen unzweifelhaft, daß bei der Erhitzung eine oder mehrere Veränderungen in der Milch stattfinden müssen, infolge deren die Milch eine unzweckmäßige Nahrung wird, daß diese Veränderungen größer sind, je stärker und länger die Erhitzung gewesen ist, und daß sie bei starker Erhitzung schneller eintreten als bei schwacher.

Um diese eigentümliche Wirkung der Erhitzung zu erklären, hat man sich vorgestellt, daß entweder Produkte gebildet werden, die eine

[1] Vom Verf. hervorgehoben.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1902. Vereinsbeilage. S. 214.



Giftwirkung auf das Knochen- und Gefäßsystem ausüben, oder daß bei der Erhitzung Verbindungen destruiert werden, die für den normalen Verlauf des Stoffwechsels notwendig sind, und daß der Mangel an diesen Verbindungen spezifische Ernährungsstörungen im Knochen- und Gefäßsystem zur Folge hat. Diese Verbindungen würden vielleicht den in mehreren Nahrungsmitteln, speziell aus dem Pflanzenreich, vorkommenden sogen. „antiskorbutischen" Stoffen zur Seite zu stellen sein, denen man eine spezifisch heilende Wirkung auf den Skorbut zuerkannt hat.

Die erste Ansicht, daß direkt giftige Produkte gebildet werden, stützt sich unter anderem auf die Tatsache, daß bei der starken Erhitzung Zersetzungsprodukte der normalen Milchbestandteile entstehen; so wissen wir, daß Leucin, Tyrosin und Schwefelwasserstoff aus den Eiweißstoffen entstehen. In ähnlicher Weise wäre es vielleicht möglich, daß auch andere Zersetzungsprodukte gebildet würden, die durch längere Zeit genossen giftig wirken könnten.

Für die andere Möglichkeit, daß eine Destruktion von Stoffen, die für die Ernährung notwendig sind, stattfindet, kann man von rein chemischem Gesichtspunkt mehrere Tatsachen anführen, von denen ich hier nur einige besprechen will.

Erstens wissen wir, daß die löslichen Ca-Salze der Milch durch starkes Erhitzen in unlöslichen, phosphorsauren Kalk umgebildet werden, der nach einzelnen Forschern schwerer vom Organismus ausgenutzt wird, eine Frage, die indessen noch nicht endgültig gelöst ist.[1] Die in der Milch vorhandene lösliche Zitronensäure wird bei der Erhitzung durch Ausfallen unlöslichen zitronensauren Kalkes vermindert, um so mehr je stärker die Milch erhitzt wird (Obermeier).[2] Diesem Verhalten der Zitronensäure hat speziell Netter[3] eine große Bedeutung beigemessen, weil er die Zitronensäure für ein spezifisch antiskorbutisches Mittel ansieht.

Von anderen mehr tiefgehenden Veränderungen kann weiter erwähnt werden, daß das Lezithin bei der Erhitzung zersetzt wird und sich dabei in ähnlicher Weise wie die Zitronensäure steigender Temperatur gegenüber verhält (Bordas-v. Raczkowski).[4]

Obgleich die hier erwähnten und ähnliche Veränderungen von physikalischer und chemischer Natur dazu beitragen können, die Milch zu einem weniger wertvollen Nahrungsmittel zu machen, kann ich ihnen

---

[1] Vgl. die Untersuchungen Cronheims und Müllers in *Biochem. Zeitschrift.* 1908. Bd. XI. S. 76.

[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. L. S. 52.

[3] *Semaine médicale.* 1899. S. 57.

[4] Ref. in *Monatsschrift für Kinderheilkunde.* Bd. II. S. 427.



doch nicht die Bedeutung beimessen, daß sie die eigentliche Ursache der Krankheit sind; vielmehr glaube ich, daß sich auch in der Milch thermolabile Stoffe ähnlicher Natur vorfinden wie die Stoffe, die nach den früher mitgeteilten Untersuchungen des Prof. Holst und des Verfassers als die Ursache der antiskorbutischen Wirkung gewisser Früchte und Gemüse angesehen werden müssen.

Es liegt nicht fern, das Vorkommen derartiger Stoffe in der Milch anzunehmen, wenn man den Reichtum der Milch an Enzymen in Betracht zieht. Allerdings ist die Bedeutung dieser Stoffe für die Ernährung noch nicht ins reine gebracht; viele Umstände aber sprechen dafür, daß auch die rohe Kuhmilch, von ernährungsphysiologischem Standpunkt betrachtet, ähnliche Eigenschaften besitzen kann wie diejenige, die Escherich[1] der Frauenmilch beimißt, wenn er ausspricht: „Wir werden uns jetzt daran erinnern müssen, daß in der Frauenmilch neben der von der Milchdrüse gelieferten Nährsubstanz auch noch die aus dem Blutserum übertretenden Stoffe vorhanden sind: die Antitoxine und sicherlich auch jene die Assimilation besorgenden Substanzen, die ich kurzweg als Stoffwechselfermente bezeichnen will, ohne damit etwas über die chemische Natur derselben zu präjudizieren. Dieselben werden mit den Nährstoffen resorbiert und gelangen so in die Säftemasse des kindlichen Organismus, wo sie ebenso wie im mütterlichen Organismus den Stoffwechsel unterstützen und einen infolge ungenügender Entwicklung der Drüsen etwa vorhandenen Mangel dieser Stoffe im kindlichen Organismus ausgleichen können. Die geringe Menge und die höchst komplizierte Natur dieser Stoffe wird sie noch auf lange Zeit hinaus der chemischen Analyse entziehen."

Es kann etwas gewagt scheinen, diese Bemerkungen, welche für die für das Kind homologe Milch gelten, auf die Anwendung heterologer Milch übertragen zu wollen, um so mehr als die tierexperimentellen Ernährungsversuche Brünnings[2] dafür sprechen, daß die gekochte heterologe Milch bessere Resultate als die rohe gibt.

Auf der anderen Seite aber kennen wir von der Behandlung der chronischen mit Atrophie verlaufenden Ernährungsstörungen und des infantilen Skorbuts mehrere Erfahrungen, die in die Richtung gehen, daß die rohe Milch derartige, beinahe spezifische Eigenschaften besitzt.

Der Umstand, daß die meisten Erfahrungen in der Weise gedeutet werden müssen, daß die starke Erhitzung der Milch das in ätiologischer Hinsicht wesentlichste Moment ist, zusammengehalten mit der beinahe momentanen Heilung beim Übergang zu roher Milch, wäre am leichtesten

[1] Escherich, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1900. Nr. 51. S. 1185.

[2] Brünning, *Zeitschr. f. Tiermedizin.* N. F. 1906. Bd. X. S. 198.



zu erklären durch die Annahme einer Destruktion thermolabiler, in bezug auf ihre Wirkung den Enzymen ähnlicher Stoffe als die eigentliche Ursache der Krankheit.

Ich sage aber ausdrücklich nur „ähnlicher". Dagegen ist nämlich einzuwenden, daß die meisten bis jetzt bekannten Enzyme schon durch eine niedrigere Temperatur als diejenige, die hier in Frage kommt, destruiert werden, und daß die Krankheit deshalb viel häufiger selbst bei der Anwendung einer weniger stark erhitzten Milch beobachtet werden müßte.

Einer solchen Einwendung gegenüber muß doch daran erinnert werden, daß einzelne Enzyme einer Erhitzung bis 100° widerstehen können, und daß sie im großen ganzen hohen Temperaturen gegenüber mehr resistent sind, wenn sie in ihrem natürlichen Milieu als von diesem ausgeschieden erhitzt werden.

Weiter ist zu bemerken, daß die ursprüngliche lange dauernde und starke Erhitzung der Milch (Soxhlet) binnen kurzem von der jetzt gebräuchlichen Methode, bei der die Temperatur in den Flaschen nicht 100° erreicht, abgelöst wurde, und daß die Ernährung mit einer stark erhitzten Milch mehrere Monate fortgesetzt werden muß, bevor die Krankheit sich so deutlich äußert, daß eine genaue Diagnose gestellt werden kann, während auf der anderen Seite die leichteren Formen der Krankheit, die nicht erkannt werden, gewiß viel häufiger als angenommen sind, eine Tatsache, die von E. Fraenkel[1] auf Grundlage seiner zahlreichen Erfahrungen am Sektionstische hervorgehoben worden ist. Endlich muß man mit Heubner davon ausgehen, daß der Verlust, den die Milch bei der Erhitzung erleidet, von den meisten Kindern durch ihre eigene Verdauungsarbeit ersetzt werden kann, daß aber die Kinder, die von der Krankheit ergriffen werden, wegen einer mangelhaften Verdauungsarbeit gerade disponiert sind.

Es würde zu weit führen, auf alle die Hypothesen einzugehen, die, um die Ursache der Erkrankung zu erklären, aufgestellt worden sind; in meiner Darstellung habe ich mich, soweit möglich, darauf beschränkt, nur die nüchternen, speziell von Neumann hervorgehobenen Tatsachen, auf denen meine eigenen Tierexperimente basiert sind, etwas ausführlich zu besprechen.

Es würde auch zu weit gehen, wenn ich in dieser Arbeit versuchen wollte, die Frage nach den Vorzügen der rohen oder der gekochten Milch in der Kinderernährung im allgemeinen klarzulegen.

---

[1] *Archiv und Atlas der norm. u. path. Anatomie in typischen Röntgenbildern.* Hamburg 1908. Ergänz.-Bd. XVIII. S. 35.



Was die verschiedenen Forscher auch über diese Frage meinen, so sind alle darüber einig, daß, wenn auch die weitgetriebene Sterilisierung nicht andere Übel mit sich führt, sie jedenfalls eine große Rolle in der Ätiologie des infantilen Skorbuts spielt.

Es sei in dieser Beziehung nur erwähnt, daß Finkelstein[1] in einem Übersichtsartikel über die Frage roher oder gekochter Milch bemerkt: „Von allen Einwürfen gegen die Sterilisation verbleibt somit nur das Vorkommen des Morbus Barlow."

II. Tierversuche.

Die Versuche, die ich angestellt habe, um die Folgen einer einseitigen Ernährung mit einer stark und lange erhitzten Milch zu beleuchten, sind an Meerschweinchen ausgeführt.

Da diese Tiere als Pflanzenfresser in physiologischer Hinsicht sich von den Menschen unterscheiden, können die Resultate der Versuche nicht ohne weiteres auf die Menschen übertragen werden; da aber auf der anderen Seite das pathologisch-anatomische Bild des Skorbuts den früheren Untersuchungen des Prof. Holst und des Verfassers zufolge mit Sicherheit bei den Meerschweinchen hervorgerufen werden kann, sind diese Tiere insoweit zu diesen Versuchen geeignet.

Wegen dieses Unterschieds in physiologischer Hinsicht mußte ich zuerst darüber klar werden, wie die Meerschweinchen überhaupt auf eine einseitige Ernährung mit Kuhmilch reagieren. Diese Frage ist früher — auch mit dem infantilen Skorbut vor den Augen — zum Gegenstand eingehender Untersuchungen von Bartenstein[2] gemacht worden, der zu dem Resultat kam, daß eine einseitige Ernährung mit sowohl roher als gekochter Kuhmilch wegen der Unzweckmäßigkeit dieser Nahrung für Meerschweinchen bei diesen Tieren eine Reihe von Veränderungen im Knochensystem hervorruft, die eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit den Veränderungen, die bei Osteotabes infantum (Ziegler) auftreten, zeigen.

In Zusammenhang hiermit kann erwähnt werden, daß Peiper und Eichloff[3] — auch mit dem infantilen Skorbut vor den Augen — Hunde durch 5 bis 6 Monate ausschließlich mit roher und stark sterilisierter Kuhmilch gefüttert haben.

[1] Finkelstein, Die rohe Milch in der Säuglingsernährung. *Therap. Monatshefte.* 1907. S. 508.

[2] *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* 1905. Bd. LXI. S. 6.

[3] *Korrespondenzbl. d. Vereins d. Ärzte im Reg.-Bez. Stralsund.* 1904. Ref. in *Monatsschrift f. Kinderheilkunde.* Bd. III. S. 593.



Bei den mit der sterilisierten Milch ernährten Hunden konnten die Verfasser ein äußerst anämisches Knochenmark, Knochenbrüchigkeit, ein leicht ablösliches Periost und einmal eine kleine Blutung an der Epiphysengrenze nachweisen.

Weiter kann erwähnt werden, daß Esser[1] junge Ziegen mit stark sterilisierter Milch gefüttert hat; bei den Ziegen fand er dieselben Knochenveränderungen wie bei der Barlowschen Krankheit bzw. Osteotabes infantum.

Von meinen zahlreichen Versuchen sind anfangs die meisten mißlungen, weil die Tiere schon nach einigen Tagen starben. Durch Unterbringen der Tiere im Laboratorium in meinem eigenen Arbeitszimmer, wodurch ich mehrmals am Tage die Tiere mit frischer Milch füttern konnte, gelang es mir, die Lebenszeit bedeutend zu verlängern. Nur die in dieser Weise angestellten Versuche sind in der folgenden Beschreibung berücksichtigt.

I. Über die Veränderungen, die bei Meerschweinchen nach einseitiger Ernährung mit roher, gekochter bzw. noch stärker erhitzter Milch auftreten.

Wenn man junge Meerschweinchen (Anfangsgewicht 150 bis 250 ^{grm}) ausschließlich mit roher Kuhmilch füttert, gedeihen sie anfangs unter einer langsamen und ungleichmäßigen Gewichtszunahme leidlich gut.

Nach dem Verlauf einiger Wochen werden die Tiere struppig und hören mit ihren lebhaften Bewegungen auf, indem sie speziell die Hinterbeine nur mit großer Schwierigkeit bewegen können; gleichzeitig fängt das Gewicht an herunterzugehen, und nach einer Lebenszeit von einigen Wochen bis 121 Tagen sterben die Tiere.

Bei der Sektion findet man bei sämtlichen Tieren eine stark ausgesprochene Knochenbrüchigkeit und infolgedessen bei den meisten — speziell an den Hinterbeinen — zahlreiche Frakturen, die am Femur vorzugsweise an und um die Mitte der Diaphyse herum und an der Tibia vorzugsweise an der Epiphyse oder dem obersten Drittel der Diaphyse lokalisiert sind.

Weiter findet man, jedoch nicht so häufig, Rippenfrakturen, die an den vorderen Enden des knöchernen Teils der Rippen in der Nähe der Verknöcherungszone lokalisiert sind. Um diese Frakturen herum werden oft — jedoch nicht immer — kleine Blutungen beobachtet; sonst treten Blutungen bei diesen Tieren nicht auf.

Die Zähne sind in der Regel fest und weiß, nur ausnahmsweise werden einzelne Zähne gelockert gefunden.

[1] 80. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Cöln 1908. Ref. in *Deutsche med. Wochenschrift.* Vereinsberichte. S. 1915.



Bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochensystems dieser Tiere findet man einen ausgesprochenen Schwund der ganzen Knochen-Substanz; die Corticalis ist ganz dünn und von großen Lakunen durchsetzt und die Spongiosabälkchen sind entweder in ganz dünne Lamellen verwandelt oder ganz verschwunden. Speziell stark von der Atrophie betroffen sind die Knochenbälkchen der Verknöcherungszone der Rippen und der langen röhrenförmigen Knochen; die von dem Knorpel normal ausgehende Knochenneubildung hat so gut wie ganz aufgehört. Im Knochenmark sieht man eine leichte Degeneration sämtlicher Zellen, indem sowohl die Zellen, als besonders die Zellkerne des lymphoiden Marks nur schwer sich färben lassen; nicht selten sind die lymphoiden Zellen ganz verschwunden, so daß das Knochenmark nur aus einer gelatinösen, etwas retikulären Grundsubstanz — entsprechend dem von Prof. Holst und Verfasser beschriebenen sogenannten „Hunger-Mark“ — besteht.

Übrigens werden im Knochenmark nur solche Veränderungen beobachtet, die eine direkte Folge der Frakturen sind und die darin bestehen, daß die Frakturlinien von einem fibrillären Gewebe umgeben sind, in welchem Blutungen und eosingefärbte hyaline Schollen beobachtet werden. Diese Knochenmarkveränderungen können, wenn die Frakturen in der unmittelbaren Nähe der Epiphysenlinie verlaufen, eine so weitgehende Ähnlichkeit mit den Veränderungen, die bei dem Skorbut der Meerschweinchen beobachtet werden, zeigen, daß es sehr schwierig sein kann, sie voneinander zu unterscheiden. Hält man indessen daran fest, daß die typische, skorbutische Knochenmarksveränderung: das aus spindel- und sternförmigen Zellen bestehende Gewebe nur an dem Teil der Diaphyse lokalisiert ist, der unmittelbar an den Knorpel und die primären Markräume angrenzt, wird man als Regel die Frakturveränderungen von den skorbutischen unterscheiden können.

Was die Struktur des fibrösen Frakturgewebes betrifft, so ist dies dichter und aus gröberen Fibern oder aus Bündeln von solchen bestehend; zwischen den Fibern sieht man außerdem normales lymphoides Mark.

War ich trotz dieser Unterschiede im Zweifel bei der Untersuchung der Tibia oder des Femur, so wurde der Zweifel in der Regel dadurch entfernt, daß nur ausnahmsweise ähnliche Veränderungen in den Rippen, die die Prädeliktionsstelle der typischen skorbutischen Veränderungen sind, beobachtet wurden.

Aus den hier mitgeteilten Sektionsfunden und den mikroskopischen Untersuchungen geht hervor, daß eine einseitige Fütterung mit roher Kuhmilch bei Meerschweinchen eine außerordentlich ausgesprochene Knochenbrüchigkeit zur Folge hat, ein Symptom, das in dem Krankheitsbild des infantilen Skorbuts eine große Rolle spielt, während die übrigen Symptome dieser Krankheit — die typischen Blutungen, die Zahnaffektionen und die spezifischen Knochenmarksveränderungen — bei dieser Fütterung nicht auftreten.



Nach diesen Ergebnissen, mit den Erfahrungen von der menschlichen Pathologie, die ich früher besprochen habe, zusammengehalten, lag es nahe anzunehmen, daß eine einseitige Fütterung mit gekochter oder noch stärker erhitzter Milch das gesamte Symptomenbild des Skorbuts hervorrufen könnte.

Um diese Frage zu entscheiden, wurden die folgenden Versuche angestellt.

Von neun Tieren wurden drei mit Milch, 10 Minuten bei 100° erhitzt, drei mit Milch, 30 Minuten bei 100° erhitzt, und drei mit Milch, 60 Minuten bei 112° erhitzt, gefüttert.

Eins dieser Tiere starb nach 4 Tagen an einer Lebererkrankung, die übrigen lebten 22 bis 149 Tage.

Bei der Sektion dieser Tiere, die während der Versuche keinen Unterschied von den mit roher Milch gefütterten Tieren zeigten, wurde auch eine ausgesprochene Knochenbrüchigkeit, von vielen Frakturen begleitet, gefunden.

Merkwürdigerweise wurden bei diesen Tieren Blutungen um die Frakturen herum nicht beobachtet. Bei mehreren der Tiere waren einzelne Zähne etwas gelockert, doch lange nicht wie beim Skorbut.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochensystems, 118 Rippen, sämtliche Femora und Tibiae umfassend, wurden die für die Knochenbrüchigkeit charakteristischen Veränderungen, mit denjenigen nach Fütterung mit roher Milch auftretenden analog, gefunden, dagegen keine typische skorbutische Veränderungen.

Es ging somit aus diesen sämtlichen Versuchen hervor, daß eine einseitige Fütterung mit Kuhmilch, gleichgültig ob die Milch roh, gekocht oder noch stärker erhitzt verabreicht wird, bei Meerschweinchen ein an und für sich ganz typisches Krankheitsbild hervorruft, das durch eine ausgesprochene, von zahlreichen Frakturen begleitete Knochenbrüchigkeit und eine diffuse degenerative Veränderung der lymphoiden Knochenmarkzellen charakterisiert ist.

Mit anderen Worten, die Tiere bieten eins der Hauptsymptome des Skorbuts bis zum höchsten Grade entwickelt dar, aber primäre Blutungen, typische Zahnaffektionen und die für Skorbut spezifischen Veränderungen des Knochenmarks bleiben aus. Trotz der Ähnlichkeit beider Krankheiten sind sie doch absolut nicht identisch.

Da ich im voraus angenommen hatte, daß die mit bis 112° erhitzter Milch gefütterten Tiere an Skorbut erkranken würden, fütterte ich gleichzeitig noch sechs Tiere mit bis 112° erhitzter Milch und einer Zulage von 5 grm Kohl (zwei Tiere), 5 grm Lime-juice (zwei Tiere), bzw. 2 grm Natr. citric. (zwei Tiere) pro die.

Aus diesen Versuchen ging hervor, daß der Kohl und das zitronensaure Natrium keinen nennenswerten Einfluß auf die Knochenbrüchigkeit hatten, während Lime-juice dagegen derselben vorzubeugen vermochte. Das Verhalten ist speziell hinsichtlich des Kohls sehr bemerkenswert, insoweit, daß nur 1 ^{grm} Kohl pro die genügt, um dem Skorbut bei einseitiger Haferfütterung vorzubeugen.

2. Über die antiskorbutische Wirkung roher bzw. erhitzter Milch bei Fütterung von Meerschweinchen mit Hafer.

Bevor ich mit der Besprechung meiner Versuche fortfahre, muß ich einige theoretische Bemerkungen einschieben.

Geht man auf Grundlage der früher besprochenen Erfahrungen über die Bedeutung der starken Erhitzung davon aus, daß durch die starke Erhitzung der Milch „antiskorbutische" Stoffe destruiert werden, und daß es ein Mangel an diesen Stoffen ist, der bewirkt, daß einzelne Kinder Skorbut bekommen, dann müssen Meerschweinchen bei einseitiger Fütterung mit gekochter Milch, soweit es Skorbut betrifft, diese Stoffe entbehren können, da eine solche Fütterung keine anderen Veränderungen als die Fütterung mit roher Milch hervorruft.

Gehen wir anderseits davon aus, daß sich in der Milch durch starkes Erhitzen direkt Skorbut erregende Gifte bilden (Neumann), dann müssen Meerschweinchen trotz ihrer ausgesprochenen Disposition für Skorbut diesen Giften gegenüber vollständig widerstandsfähig sein, sonst müßten auch die soeben erwähnten Tiere typische skorbutische Veränderungen gezeigt haben.

Um diese beiden Fragen experimentell zu entscheiden, konnte ich nach dem, was ich früher mitgeteilt habe, nicht durch einseitige Milchfütterung zum Ziele gelangen; ich mußte daher den Ausweg benutzen, meinen Tieren nur solche Kost zu geben, die bei ihnen mit Sicherheit Skorbut hervorruft — eine solche Kost ist Hafer — und zu dieser Nahrung rohe, gekochte bzw. noch stärker erhitzte Milch hinzufügen, um auf diese Weise zu prüfen, ob Milch überhaupt Meerschweinchen gegenüber „antiskorbutische" Eigenschaften besitzt und gesetzten Falles, wie diese sich bei Erhitzung verhalten.

Beruht nämlich die schädliche Wirkung der gekochten Milch auf einem Mangel an „antiskorbutischen" Stoffen, würde vielleicht ein Zusatz von roher Milch (zu Hafer) verhindern können, daß die Fütterung mit Hafer Skorbut hervorrief, während ein Zusatz von gekochter Milch dies Resultat nicht herbeiführen würde; beruht anderseits die schädliche Wirkung auf Bildung solcher Skorbutgifte, welche Kinder — aber wohl



zu beachten nicht Meerschweinchen — angreifen, so müßte es einerlei sein, ob den Tieren zum Hafer rohe oder gekochte Milch verabreicht würde.

Von dieser Erwägung ausgehend wurden die weiteren Versuche gemacht, indem fünf Tiere mit Hafer und roher Milch gefüttert wurden. Mit Ausnahme eines Tieres, das nach 11 Tagen an Tuberkulose starb, gediehen die Tiere ausgezeichnet, nahmen gleichmäßig an Gewicht zu und wiesen normale Wuchsverhältnisse auf. Keins der Tiere starb, weshalb sie nach 116 bis 138 Tagen zu einem Zeitpunkt getötet wurden, an welchem sämtliche Tiere ganz normale Verhältnisse aufwiesen (die Gewichtszunahme während des Versuches war 1·6 bis 2·4 ^{grm} pro die).

Bei der Sektion wurden keine krankhafte Veränderungen gefunden, und bei der mikroskopischen Untersuchung von 67 Rippen sowie sämtlichen Femora und Tibiae fehlte nicht nur jedes Zeichen von Skorbut, sondern diese Tiere boten auch keine Symptome von Knochenbrüchigkeit dar.

Der Erfolg war ein ganz anderer, wenn die Milch gekocht gegeben wurde.

Von zehn Tieren wurden fünf mit Hafer und Milch, 10 Minuten bis zu 100° C erhitzt, und fünf mit Hafer und Milch, 60 Minuten bis zu 112° C erhitzt, gefüttert.

Diese Tiere lebten von 34 bis 97 Tagen, gediehen aber während des Versuches schlecht.

Bei der Sektion wurden bei sämtlichen Tieren gelockerte Zähne, typische skorbutische Blutungen, eine ausgesprochene Knochenbrüchigkeit und bei den meisten Frakturen gefunden; bei der mikroskopischen Untersuchung wurden — gleichfalls bei sämtlichen Tieren — die typischen skorbutischen Knochenmarkveränderungen gefunden; bei neun Tieren sowohl in den Rippen als in einer oder beiden Tibiae bzw. Femora, bei einem Tiere, dem am längsten lebenden, nur in den Rippen.

Der Erfolg dieser zwei Versuche ist in mehreren Beziehungen auffallend.

Aus den früheren Untersuchungen des Prof. Holst und des Verfassers wissen wir, daß einseitige Haferfütterung bei Meerschweinchen konstant Skorbut hervorruft, in dessen Krankheitsbild Knochenbrüchigkeit als ein hervortretendes Symptom einhergeht, und von den oben beschriebenen Versuchen wissen wir, daß einseitige Fütterung mit roher Milch konstant eine ausgesprochene Knochenbrüchigkeit hervorruft. Füttert man aber die Tiere mit einer Kombination dieser beiden Nahrungsmittel, bleiben die Tiere absolut gesund, und bei der Sektion der getöteten Tiere kann man weder makroskopisch noch mikroskopisch krankhafte Veränderungen nachweisen. Der Zusatz von roher Milch hat nicht nur dem Skorbut vor-



gebeugt, sondern die bei der Anwendung jedes dieser Nahrungsmittel auftretende Knochenbrüchigkeit ist durch eine Kombination von beiden verhindert.

Und doch wäre dies Verhalten vom physiologischen Standpunkte gesehen (gemischte Kost) vielleicht nicht so beachtenswert, wenn man es nicht im Licht des anderen Versuches sähe, in welchem die Tiere trotz des Gebrauches desselben Hafers und derselben Milch, trotz des gleichen guten Appetits und trotz derselben Pflege — nur die Erhitzung der Milch macht den Unterschied aus — typischen Skorbut, von einer ausgesprochenen Knochenbrüchigkeit begleitet, bekommen.

Mit unseren jetzigen Kenntnissen der Ernährungslehre den Erfolg dieser zwei Versuche erklären zu wollen, betrachte ich als unmöglich.

Vorläufig will ich deshalb nur hervorheben, daß rohe Milch den bei Meerschweinchen nach Haferfütterung konstant auftretenden Skorbut verhindert, während die Milch bei Erhitzung während 10 Min. auf 100° diese „antiskorbutische“ Wirkung dem Meerschweinchenskorbut gegenüber verliert.

Zur Vervollständigung meiner Untersuchungen lag es nahe zu versuchen, ob es möglich wäre experimentell zu entscheiden, bei welcher Temperatur die Milch die Fähigkeit verliert den bei Fütterung mit Hafer auftretenden Skorbut vorzubeugen.

Da die Erfahrung lehrt, daß der infantile Skorbut nur äußerst selten nach dem Gebrauche einer Milch, die nach den jetzt geltenden Prinzipien der Kinderernährung erhitzt ist (5 bis 10 Minuten im Soxhlet), auftritt, nahm ich diese als Ausgangspunkt meiner weiteren Versuche, indem ich sechs Tiere mit Hafer und Milch fütterte, die im Wasserbad in Flaschen 10 Minuten erhitzt war, nachdem das Kochen des Wassers begonnen hatte. Die Temperatur der Milch steigt bei diesem Verfahren nicht über 98° C.

Als Resultat dieses Versuches ergab sich, daß vier Tiere nach einer Lebenszeit von 25 bis 81 Tagen an ausgesprochenem Skorbut starben, indem sowohl die makroskopischen als die mikroskopischen Untersuchungen insoweit absolut entscheidend waren. Zwei der Tiere dagegen, die vom ersten Anfang sehr begierig die Milch getrunken hatten, und die 6 Monate ebten, boten zwar bei der Sektion unzweifelhafte Symptome von Skorbut dar, bei der mikroskopischen Untersuchung aber wurden bei dem einen keine spezifische skorbutische Veränderungen im Knochenmark — nur eine weitgehende Knochenbrüchigkeit — gefunden, bei dem anderen wurden skorbutische Veränderungen nur in einer Rippe und in dem einen Femur beobachtet.

Es hat also den Anschein, als ob diese etwas weniger starke Erhitzung der Milch bewirkt, daß die Krankheit einen leichteren Verlauf nimmt

(vgl. die Tabelle am Schluß der Arbeit, aus welcher hervorgeht, daß auch bei den vier Tieren mehrere Rippen ohne skorbutische Veränderungen gefunden wurden); der Krankheit ganz vorbeugen aber kann man nicht durch die Anwendung dieser Milch.

Da es aus mehreren Gründen sehr schwierig war eine ganze Reihe von Versuchen in Gang zu setzen, um genau ausfindig zu machen, bei welcher Temperatur die Milch ihre „antiskorbutische" Wirkung verliert — ich zweifle sehr daran, ob dies überhaupt möglich ist —, entschloß ich mich dazu als einen vorläufigen Abschluß dieser Versuche pasteurisierte Milch zu prüfen, indem ich sechs Tiere mit Hafer und Milch fütterte, die 30 Minuten bei 70° C erhitzt war.

Auch diese Tiere zeigten einen unverkennbaren Unterschied von den Tieren, die mit Hafer und roher Milch gefüttert worden waren, indem sämtliche Tiere starben (nach 32 bis 146 Tagen).

Die Ergebnisse der Sektion waren in bezug auf diese Tiere sehr verschieden. Drei Tiere (die am längsten lebenden) zeigten das Bild einer ausgesprochenen Knochenbrüchigkeit; weder makroskopisch noch mikroskopisch aber waren skorbutische Veränderungen zu finden; bei einem Tiere wurden bei der Sektion skorbutische Veränderungen beobachtet, während die mikroskopische Untersuchung in dieser Beziehung negativ war, und endlich wurde ein typischer Skorbut bei zwei Tieren beobachtet.

Aus diesem letzteren Versuch geht mit Sicherheit hervor, daß Milch, auf 70° während 30 Minuten erhitzt, dem Skorbut bei Meerschweinchen vorbeugen kann. Wenn desungeachtet einzelne Tiere die Krankheit bekommen, so ist die Ursache gewiß darin zu suchen, daß die Tiere zu wenig Milch trinken.

Bei den vorhergehenden Versuchen trat die Krankheit bei sämtlichen Tieren auf, auch bei denjenigen, die während des ganzen Versuches viel Milch getrunken hatten; in diesem letzteren Versuch aber blieben diejenigen Tiere verschont, die viel Milch getrunken hatten.

Dies stimmt insoweit mit den Verhältnissen bei dem infantilen Skorbut überein, als auch in bezug auf diese Krankheit die angewandten „Antiscorbutica" in reichlicher Menge gegeben werden müssen.

Der in den Tierversuchen nachweisbare große Unterschied zwischen Milch erhitzt auf 98° und Milch erhitzt auf 70° ist nicht ohne Analogie mit den Verhältnissen bei dem infantilen Skorbut, indem der letztere — wenn auch nicht häufig so doch ab und zu — beobachtet ist bei Kindern, welche Milch — 10 Minuten im Soxhlet erhitzt — bekommen hatten, während Neumann nur einen Fall gesehen hat, der nach dem Gebrauch pasteurisierter Milch aufgetreten war, und in diesem Falle hatte das Kind früher pasteurisierte und nachher soxhletbehandelte Milch getrunken.



Tabellarische Übersic

Nahrung	Lebensdauer in Tagen	Gewicht i. grm während des Versuches	Zähne	Frakturen	Blutungen
Rohe Milch (1 Teil Milch, 1 Teil Sahne).	121	160 205 145	fest	Humerus. R. u. l. Femur: die Diaphyse. R. u. l. Tibia: die Epiphyse.	Um die Fraktur d Humerus.
	50	160 195 150	Im Oberkiefer ein wenig gelockert.	R. Femur: die Diaphyse. 2 Rippen (mikroskop.).	Um die Fraktur d Femurs.
	39	160 178 122	fest	L. Femur: die Diaphyse. R. Tibia: die Epiphyse. L. Humerus: die Epiph. 6 Rippen (mikroskop.).	Um die Fraktur d Femurs u. der Ti
	48	135 130 100	fest	—	—
Rohe Sahne-Milch + 10 grm Kohl [2], bei 120° gekocht, pr. Tier pro die.	17	150 105	fest	Tibia (mikroskopisch).	—
	65	145 225 165	ein wenig gelockert	L. Femur: Caput; durch die Mitte der Diaphyse; beide Condyli. R. Femur: Caput. Tibia und 6 Rippen (mikroskopisch).	Um die Frakturen Rippen u. der Ti
	64	140 218 170	fest	R. Femur.	Um die Fraktur d Femurs.
Sahne-Milch bis zu 100° während 30 Minuten erhitzt + 2 grm Kleber u. 1 grm Heu pr. Tier pro die.	73	182 170	fest	L. Femur: unteres Drittel der Diaphyse und beide Condyli. R. Femur: Epiphysenlösung. Unteres Drittel verdickt.	—
	67	148 188 140	4 Backzähne ein wenig gelockert.	Beide Ossa femoris im unteren Drittel verdickt (geheilte Fraktur).	—

[1] Die Zahlen geben die Anzahl der untersuchten Knochen an. Das zugef
gewiesen sind; (—) gibt an, daß diese Veränderungen fehlen.

[2] Der Zusatz von Kohl ist in der Absicht, die Lebensdauer zu verlängern, n



über die Tierversuche.

An-merkungen	Harn	Mikroskopische Knochen-veränderungen [1] Rippen	Tibia	Femur	Anmerkungen zu den mikroskopischen Untersuchungen
sämtliche Frakturen an den Unterextremitäten sind geheilt	alkal.	10 —	2 —	2 —	
Volvulus		10 —	2 —	2 —	R. Femur: Um die Frakturlinie Blutungen und fibröses Gewebe im Knochenmark. L. Tibia: Fraktur der Diaphyse mit denselben Veränderungen um die Frakturlinie. In 2 Rippen Fraktur im knöchernen Teil mit ähnlichen Veränderungen.
	neutr.	8 —	1 —	1 —	R. Tibia: Um die Fraktur der Epiphyse fibröses Gewebe. In 6 Rippen Fraktur im knöchernen Teil mit fibrösem Gewebe um die Frakturlinie im Knochenmark.
Ödeme	sauer	fehlen			
		2 —	1 —	1 —	Tibia: Fraktur durch die Epi- und Diaphyse. Um die Frakturlinie Blutungen und fibröses Gewebe im Knochenmark.
		7 —	1 —	1 —	Tibia: Fraktur oberhalb und unterhalb des Epiphysenknorpels an der medialen Seite mit Destruktion des Knorpels. An der lateralen Seite Fraktur durch die Corticalis unterhalb des Epiphysenknorpels. Zwischen diesen Frakturen eine Zone von fibrösem Gewebe mit lymphoiden Zellen gefüllt. 6 Rippen: Fraktur mit Destruktion.
Ödeme		6 —	?	1 —	Tibia: Etwas unterhalb des Epiphysenknorpels Fraktur der Corticalis an beiden Seiten; zwischen diesen Frakturen sieht man eine Zone von fibrösem Gewebe, mit lymphoidem Mark und Knorpelzellen eingesprengt. Das fibröse Gewebe geht bis zum Knorpel hinauf und füllt die primären Markräume auf.
		14 —	2 —	?	R. Femur: Im ganzen unteren Drittel sieht man kleine Knochensplinte, Knorpelzellen und Blutungen, mit fibrösem Gewebe eingesprengt. L. Femur: Desgl.
		13 —	1 —	2 —	Femur: Querfraktur der Diaphyse oberhalb des Knorpels; um die Frakturlinie herum sieht man Blutungen, fibröses Gewebe und Knorpelzellen. Auch in der Epiphyse fibröses Gewebe. Periost stark verdickt. Tibia: Fraktur der Gelenkfläche.

[1] Plus (+) gibt an, daß spezifische skorbutische Veränderungen im Knochenmark nachgenommen.



Nahrung	Lebensdauer in Tagen	Gewicht i. grm während des Versuches	Zähne	Frakturen	Blutungen
Sahne-Milch bis zu 100° während 30 Minuten erhitzt + 2 grm Kleber u. 1 grm Heu pr. Tier pro die.	47	123 175 110	fest	Unterkiefer. L. Humerus: die Diaph. L. Femur: Caput; unteres Drittel (geheilt). R. Femur: desgl.	—
Milch [1] bis zu 100° während 10 Minuten erhitzt.	25	308 203	3 Backzähne ein wenig gelockert	—	—
	4				
	22	266 230	etwas gelockert	—	—
Milch bis zu 112° während 60 Minuten erhitzt.	58	258 264 207	etwas gelockert	—	—
	149	232 266 190	3 Backzähne etwas gelockert	—	—
	149	245 315 220	2 Backzähne etwas gelockert	—	—
Milch bis zu 112° währ. 60 Min. erhitzt + 5 grm roher Kohl pr. Tier pro die.	51	211 257 143	etwas gelockert	—	—
	54	206 180	fest	—	—
Milch bis zu 112° währ. 60 Min. erhitzt + 5 grm Lime-juice pr. Tier pro die.	37	237 300	etwas gelockert	—	—
	159	245 465	fest	—	—
Milch bis zu 112° währ. 60 Min. erhitzt + 1—2 grm Natr. citricum pr. Tier pro die.	38	299 220	fest	—	—
	23	272 202	etwas gelockert	—	—

[1] Bei den folgenden Tieren ist gewöhnliche Vollmilch angewandt.

An-merkungen	Harn	Mikroskopische Knochen-veränderungen: Rippen	Tibia	Femur	Anmerkungen zu den mikroskopischen Untersuchungen
Ödeme		11 —	2 —	2 —	Femur I: Teils „Hungermark", teils kallusähnliche Massen füllen die Epiphyse auf, mit eingesprengtem fibrösem Gewebe. Femur II: Im verdickten unteren Drittel der Diaphyse sieht man ein zellarmes Gewebe und eine homogene Grundsubstanz mit nur wenigen lymphoiden Zellen, einige Knochensplinte und zahlreiche Gefäße. Corticalis verdickt. In einer Rippe Fraktur in der Nähe des Knorpels; der Knorpel ist in den Knochen eingekeilt.
	am-photer	15 —	2 —	2 —	In sämtlichen Knochen eine starke Atrophie der Corticalis und der Knochenbälkchen. „Hungermark".
An einem [illegible]leiden gestorben					
	sauer	15 —	2 —	2 —	In sämtlichen Knochen eine starke Atrophie.
	alkal.	20 —	2 —	2 —	Desgl.
Die Knochen überaus spröde	sauer	15 —	2 —	2 —	Desgl.
desgl.		15 —	2 —	2 —	Desgl.
	alkal.	17 —	2 —	2 —	Starke Atrophie der Knochenbälkchen u. der Corticalis sämtlicher Knochen. In den meisten Rippen, in beiden Tibiae u. Femora „Hungermark". In den primären Markräumen lymphoides Mark.
	sauer	15 —	2 —	2 —	Desgl.
	sauer	15 —	2 —	2 —	In sämtlichen Knochen normales Mark, normaler Knorpel und normale Verknöcherungszone. Keine Atrophie.
getötet	sauer	16 —	2 —	2 —	Desgl.
	sauer	11 —	2 —	2 —	In sämtlichen Rippen eine leichte Atrophie der Corticalis und der Knochenbälkchen. In Tibia und Femur eine ausgesprochene Atrophie.
	alkal.	18 —	2 —	2 —	Desgl.



Nahrung	Lebensdauer in Tagen	Gewicht i. grm während des Versuches	Zähne	Frakturen	Blutungen
Rohe Milch + Hafer.	138	200 422	fest	—	—
	11	197 160	fest	—	—
	116	246 531	fest	—	—
	117	222 503	fest	—	—
	118	186 433	fest	—	—
Milch bis zu 100° während 10 Minuten erhitzt + Hafer.	61	250 302 188	gelockert	Beide Femora: Epiphysenlösung.	Um die Frakturen der Femora.
	46	192 234 204	gelockert	Ulna: Epiphysenlösg. L. Femur: die Diaphyse.	Um 3 Rippen und da Sternum entlang; un Ulna, linkes Femur. I der Muskulatur an oberen Teil des r. Crus
	34	241 275 143	1 Zahn im Oberkiefer gelockert	Beide Femora: Schrägfraktur von der Diaphyse in die Epiphyse hinein.	Blutige Mißfärbung um mehrere Rippen. Desgl. an beiden Femora.
	36	253 310 172	gelockert		Blutige Mißfärbung de Muskulat. um mehrer Rippen. Desgl. um de unt. Teil beider Femora
	49	206 269 180	gelockert	L. Femur: in dem Epiphysenknorpel. Beide Tibiae: die Epiphysen.	Blutige Mißfärbung de Muskul. um 11 Rippen L. Femur. Rechtes Kniegelenk.
Milch bis zu 112° während 60 Minuten erhitzt + Hafer.	63	250 313 196	gelockert	Femur und Tibia (mikroskopisch).	Um 5 Rippen.
	59	185 240 160	gelockert	L. Humerus: Epiphysenlösung. L. Femur: unterh. des ob. Epiphysenknorpels. R. Femur: oberh. des unt. Epiphysenknorp. Tibia u. mehr. Rippen.	Blutige Mißfärbung um sämtliche Rippen.
	29	246 267 132	gelockert	Beide Femora. Tibia (mikroskopisch).	Um 8 Rippen. L. Femur.

Anmerkungen	Harn	Mikroskopische Knochenveränderungen			Anmerkungen zu den mikroskopischen Untersuchungen
		Rippen	Tibia	Femur	
getötet	alkal.	16 —	2 —	2 —	Keine Atrophie. Normales Mark. Normale Verknöcherungszone.
Tuberkulose					In sämtlichen Knochen Atrophie.
getötet	sauer	19 —	2 —	2 —	Normaleß Mark. Keine Atrophie.
getötet	sauer	16 —	2 —	2 —	Desgl.
getötet		16 —	2 —	2 —	Desgl.
	sauer	12 + 1 —	2 +	2 +	Femur: Die Epiphysen normal. Der Epiphysenknorpel äußerst unregelmäßig. Die Knochenbälkchen atrophisch. Typisches fibrilläres Knochenmark mit zahlreichen kleinen und großen Blutungen. Corticalis atrophisch. Das zweite Femur und beide Tibiae desgl.
		18 +	1 +	1 +	Femur: Typisches fibrilläres Mark. Tibia: Desgl. in einer schmalen Zone gleich am Knorpel in der einen Hälfte des Schnittes; teilweise auch in der anderen.
	sauer	12 +	2 —	2 +	In beiden Tibiae fehlen die Knochenbälkchen beinahe gänzlich; das Knochenmark ist nicht typisch fibrillär.
	sauer	11 + 4 —	2 +	2 +	
	sauer	12 + 1 —	2 +	2 +	R. Femur: Fibrilläres Mark den Epiphysenknorpel entlang, in der einen Hälfte des Schnittes. L. Femur: Fraktur durch die Epiphyse, den Knorpel und die Diaphyse mit hochgradiger Destruktion. In den meisten Rippen Fraktur des knöchernen Teiles in der Nähe des Knorpels.
	alkal.	10 + 5 —	1 + 1 —	1 + 1 —	In dem einen Femur typisches fibrilläres Mark, keine Fraktur; in dem anderen Fraktur, aber nicht fibrilläres Mark. An der einen Seite der Tibia typisches fibrilläres Mark, Blutungen, Atrophie der Knochenbälkchen u. Fraktur der Corticalis. Frakturen in mehreren Rippen.
	sauer	12 + 1 —	2 +	1 +	Femur: Fibrilläres Mark in einer kleinen Zone unterhalb des Knorpels in der Mitte des Schnittes. Tibia: Die Zellen des Knorpels äußerst unregelmäßig angeordnet, durch große Markräume getrennt; diese Markräume sind mit fibrillärem Mark gefüllt. Große Markblutungen. Fraktur dicht am Knorpel. Auch in der Corticalis fibrilläres Mark.
	sauer	8 + 4 —	2 +	2 +	In beiden Femora typisches fibrilläres Mark in dem Teil der Metaphyse, der nicht frakturiert ist. Um 8 Rippen Blutungen in dem Periost u. der Muskulatur.

Nahrung	Lebensdauer in Tagen	Gewicht i. grm während des Versuches	Zähne	Frakturen	Blutungen
Milch bis zu 112° während 60 Minuten erhitzt + Hafer.	44	229 257 150	gelockert	L. Femur. L. Tibia (mikroskop.). 8 Rippen.	Um 7 Rippen und das l. Kniegelenk.
	97	210 317 210	gelockert	—	Unsichere Blutungen um mehrere Rippen.
Milch bis zu 70° während 30 Minuten erhitzt + Hafer.	118	243 301 205	fest	—	—
	32	184 229 156	gelockert	Beide Tibiae: Epiphysenlösungen. 2 Rippen (mikroskop.).	Blutige Mißfärbung um 3 Rippen und beide Kniegelenke.
	75	223 232 210	fest	3 Rippen (mikroskop.).	—
	146	240 273 176	einzelne Zähne im Unterkiefer gelockert	—	Rötliche Mißfärbung um eine Rippe; kaum eine Blutung.
	35	235 254 160	gelockert	Beide Tibiae: Epiphysenlösungen.	Blutige Mißfärbung um 8 Rippen und beide Kniegelenke.
	39	228 243 161	gelockert	R. Tibia: Epiphysenlösung.	Um 12 Rippen und beide Kniegelenke.
Milch in Flaschen gefüllt und im Wasserbad während 10 Minuten nach dem Aufkochen des Wassers erhitzt (Soxhlet) + Hafer.	181	275 473 330	gelockert	Beide Femora: Schrägfrakturen.	Um 10 Rippen und um die Frakturen der Femora.
	183	276 379 230	ein wenig gelockert	Beide Femora im unteren Drittel verdickt.	An der inneren Seite des rechten Knies eine kleine Blutung.
	25	266 293 190	gelockert	—	Ausgebreitete Blutungen um 12 Rippen; desgl. in der Musk. um die beiden Kniegelenke
	39	219 217 153	gelockert	Beide Tibiae: Epiphysenlösung.	Um 4 Rippen und beide Kniegelenke.
	62	237 283 175	gelockert im Oberkiefer	Beide Tibiae: Epiphysenlösung.	Um 10 Rippen und in der Muskulatur an beiden Crura.
	81	229 346 230	ein wenig gelockert	Beide Femora.	Um 9 Rippen und beide Kniegelenke.



Anmerkungen	Harn	Mikroskopische Knochenveränderungen Rippen	Tibia	Femur	Anmerkungen zu den mikroskopischen Untersuchungen
Enteritis	sauer	14 +	1 + 1 —	1 + 1 —	L. Femur: Fraktur oberhalb des Knorpels, an der medialen Seite des Epiphysenknorpels endend. Die Fraktur entlang reichliches fibröses Gewebe, kallusähnliche Massen, Blutungen u. atrophische Knochenbälkchen. In 8 Rippen Frakturen dicht am Knorpel.
	sauer	2 + 14 —	2 —	2 —	In beiden Tibiae u. Femora „Hungermark" und starke Atrophie der Knochenbälkchen und der Corticalis. Im Knochenmark alte Blutungen und Pigment.
		22 — 1 ?	2 —	2 —	Starke Atrophie der Corticalis u. der Knochenbälkchen.
	sauer	11 —	2 —	2 —	In 2 Rippen Fraktur, aber keine skorbutischen Veränderungen. In beiden Tibiae sind die primären Markräume mit fibrillärem Marke gefüllt.
		15 — 1 ?	2 —	2 —	In 2 Rippen Frakturen des knöchernen Teiles in der Nähe des Knorpels; kein fibrilläres Mark. In einer Rippe Fraktur; um die Frakturlinie ein fibröses Gewebe, das nicht mit Sicherheit von dem typischen, fibrillären getrennt werden kann.
		15 —	2 —	2 —	In sämtlichen Knochen eine starke Atrophie der Knochenbälkchen; größtenteils fehlen diese gänzlich.
	sauer	11 + 8 —	2 +	2 —	In der einen Tibia geht die Fraktur durch die Epiphyse, den Knorpel u. die Diaphyse. In der anderen Tibia geht die Fraktur unterhalb der typischen Stelle.
	sauer	13 + 7 —	2 +	1 + 1 —	
	sauer	19 — 1 +	2 —	1 — 1 +	In dem einen Femur und in einer Rippe „beginnende" skorbutische Veränderungen; übrigens nur eine starke Atrophie der knöchernen Substanz.
	sauer	18 —	2 —	2 —	In sämtlichen Knochen starke Atrophie der knöchernen Substanz.
		11 + 3 —	2 +	1 + 1 —	
	sauer	10 + 8 —	2 +	2 +	In beiden Tibiae starke Destruktion des Gewebes die Frakturlinie entlang.
		8 + 12 —	2 +	2 —	Nur in 2 Rippen absolut typische Veränderungen.
	sauer	17 + 6 —	2 +	2 +	

Als Resultat sämtlicher hier mitgeteilter Versuche ergibt sich, daß man durch eine einseitige Fütterung mit erhitzter Milch bei Meerschweinchen Skorbut nicht hervorrufen kann, selbst wenn die Erhitzung stärker ist als diejenige, die erfahrungsgemäß in den Fällen von infantilem Skorbut benutzt worden ist, die nach dem Gebrauche von erhitzter Milch aufgetreten sind.

Es kann vielleicht berechtigt sein, hiergegen einzuwenden, daß die Zahl der Versuchstiere zu klein ist, und sich in dieser Hinsicht auf die Verhältnisse bei Kindern zu berufen, von denen nur ein Bruchteil der mit stark gekochter Milch Ernährten an Skorbut erkrankt. Dies ist gewiß eine berechtigte Einwendung, und wäre es möglich gewesen, hätte ich unbedingt mehrere Versuche angestellt. Infolge unserer eingehenden Kenntnisse vom experimentellen Meerschweinchenskorbut wissen wir indessen, daß, wenn man überhaupt durch eine bestimmte Ernährung die Krankheit bei Meerschweinchen hervorrufen kann, sämtliche Tiere erkranken, wenn sie nur lange genug (4 Wochen) am Leben bleiben.

Wenn nun keins meiner Tiere trotz einer viel längeren Lebenszeit an Skorbut gestorben ist, betrachte ich es als sicher, daß es überhaupt nicht gelingen wird, bei Meerschweinchen den Skorbut durch einseitige Milchfütterung hervorzurufen.

Ich will mich nicht darauf einlassen zu erklären, warum die Meerschweinchen sich bei dieser Ernährung so absolut von den Menschen unterscheiden, während sie bei der einseitigen Ernährung mit Zerealien eine so ausgesprochene Übereinstimmung aufweisen.

Vielleicht kann das Verhältnis dadurch erklärt werden, daß die Meerschweinchen bei Milchfütterung in gleicher Weise wie für die Kinder angenommen, durch ihre Verdauungsarbeit denjenigen Verlust auszugleichen vermögen, den die Milch durch die Erhitzung erleidet (Heubner), während sie dagegen bei einer einseitigen Ernährung mit Zerealien den Mangel an „antiskorbutischen" Stoffen nicht ersetzen können.

Wenn es mir nach den hier mitgeteilten Untersuchungen nicht gelungen ist, an Meerschweinchen direkt die Bedeutung zu beweisen, die die starke Erhitzung der Milch in ätiologischer Beziehung dem infantilen Skorbut gegenüber hat, so geht doch aus sämtlichen Versuchen deutlich hervor, daß die Milch bei Erhitzung auf 100° solche Veränderungen erleidet, daß ihr die Fähigkeit dem experimentellen Meerschweinchenskorbut vorzubeugen verloren geht. Mit großer Wahrscheinlichkeit glaube ich auch aussprechen zu können, daß diese Veränderungen auf einer Destruktion thermolabiler „antiskorbutischer" Stoffe beruhen, deren Gegenwart notwendig ist, um das Auftreten der Krankheit bei bestimmten Ernährungsformen zu verhindern.



Anhang.

Auszug der Tierprotokolle.

I. Meerschweinchen, mit roher Sahnemilch gefüttert. Anfangsgewicht 160 grm, Maximalgewicht 205 grm, nach 121 Tagen gestorben; Gewicht 145 grm.

Makroskopische Untersuchung. Die Zähne sind fest, ein wenig mißfarbig. Unter der Haut am linken Humerus sieht man eine Blutung um eine Fraktur der Diaphyse herum; sonst keine Blutungen.

Der Unterkiefer mißfarbig. Das Mark der Rippen ist bleich; leichte Geschwulst der Übergangszone zwischen dem knorpeligen und dem knöchernen Teil einzelner Rippen; keine Blutungen um die Rippen. Am rechten und linken Femur sieht man eine wohl markierte Frakturlinie nach geheilten Frakturen der Diaphyse. Die Epiphyse beider Tibiae ist nach hinten umgeschlagen, wahrscheinlich nach einer geheilten Fraktur, dicht am Epiphysenknorpel. An den inneren Organen nichts zu bemerken. Der Harn reagiert alkalisch.

Mikroskopische Untersuchung. Femur I (Pommerpräparat): In der Epiphyse so gut wie keine Knochenbälkchen. Die Zellen und speziell die Zellenkerne des lymphoiden Marks sind schwer färbbar, von einem blassen Aussehen. Der Epiphysenknorpel ist unregelmäßig; die vorläufige Verkalkungszone ist von normaler Breite, an der Mitte des Knorpels zerbrochen. Keine Knochenbälkchen den Knorpel entlang. Im Knochenmark der Metaphyse sind die Zellenkerne blaß, bleich; hier und da fehlen die lymphoiden Zellen gänzlich und die gelatinöse Grundsubstanz tritt zutage. Die Corticalis ist von großen Hohlräumen durchsetzt.

Femur II (in Trichloressigsäure entkalkt): Im großen ganzen wie Femur I.

Tibia I (Pommer): Fraktur durch die Epiphyse, den Knorpel und die Metaphyse. Knochenbälkchen und Knorpelzellen von Blutungen umgeben, liegen durcheinandergeworfen in einem gelatinösen Gewebe. Die Zellen schlecht gefärbt. Corticalis atrophisch.

Tibia II (Säure) wie Tibia I.

Rippen (10): In sämtlichen Rippen eine starke Atrophie der Corticalis und Knochenbälkchen. Keine Frakturen. Das Knochenmark zeigt keine skorbutischen Veränderungen.

II. Meerschweinchen, mit Milch, bis zu 112° (60 Minuten) erhitzt, gefüttert. Anfangsgewicht 232 grm, Maximalgewicht 266 grm, nach 149 Tagen gestorben; Gewicht 190 grm.

Makroskopische Untersuchung. Sämtliche Backzähne weiß, ein wenig matt. Im Unterkiefer 1 Zahn, im Oberkiefer 2 Zähne ein wenig gelockert. Keine Blutungen. Das Knochenmark der Rippen äußerst bleich. Die Knochensubstanz sehr spröde; keine Frakturen. Der Harn reagiert sauer. Der Dünndarm etwas injiziert.

Mikroskopische Untersuchung. In beiden Ossa tibiae et femoris sieht man in den Epiphysen einigermaßen wohl erhaltene Knochenbälkchen; die lymphoiden Zellen sind schlecht gefärbt. Der Epiphysenknorpel sämtlicher Knochen ist unregelmäßig; die Zellkonturen sind verwischt. Die Epiphysen entlang so gut wie keine Knochenbälkchen; in den Diaphysen sieht man nur Rudimente von Knochenbälkchen. Die lymphoiden Zellen



des Knochenmarks sind erhalten, in sämtlichen Zellen sind die Kerne schlecht gefärbt. Corticalis etwas atrophisch.

In 15 Rippen völlig analoge Veränderungen.

III. Meerschweinchen, mit roher Milch und Hafer gefüttert. Anfangsgewicht 246 grm; nach 116 Tagen getötet; Gewicht 531 grm.

Makroskopische Untersuchung. Die Zähne weiß und fest. Nichts an den Rippen oder an den Extremitäten. Keine Blutungen. Der Harn reagiert sauer.

Mikroskopische Untersuchung. In beiden Ossa tibiae et femoris normales lymphoides Mark. Die Knochenbälkchen von normaler Dicke, sowohl in den Epi-, wie in den Diaphysen.

In 19 Rippen völlig normale Verhältnisse, sowohl in bezug auf das Knochenmark als auf die Substantia ossea.

IV. Meerschweinchen, mit Milch 10 Minuten bis zu 100° erhitzt, und Hafer gefüttert. Anfangsgewicht 206 grm, Maximalgewicht 269 grm, nach 49 Tagen gestorben; Gewicht 180 grm.

Makroskopische Untersuchung. Sämtliche Backzähne im Ober- und Unterkiefer gelockert, mißfarbig. An den Rippen sieht man eine starke Verdickung der Übergangszone zwischen dem knorpeligen und knöchernen Teil; die Verkalkungszone tritt stark hervor an der inneren Seite. Die Muskulatur um 7 Rippen an der einen Seite und 4 Rippen an der anderen Seite diffus blutig infiltriert. Am linken Femur eine Blutung in der Faszie; ebenso um das rechte Kniegelenk. Fraktur der Epiphyse des linken Femurs. Das untere Drittel des linken Femurs verdickt. Der Harn reagiert sauer.

Mikroskopische Untersuchung. Femur I: In der Epiphyse ist das Knochenmark zellarm; die Knochenbälkchen stark atrophiert. Der Knorpel unregelmäßig. Die Knochenbälkchen der Verknöcherungszone überaus atrophisch, teilweise gänzlich fehlend. In der Diaphyse keine Knochenbälkchen.

Auch das Mark der Diaphyse ist zellarm. Die eine Hälfte des Epiphysenknorpels entlang eine Zone mit typischem, fibrillärem Gewebe, von Blutungen durchsetzt. Corticalis ist breit, in derselben große Hohlräume mit fibrillärem Gewebe gefüllt.

Femur II: Die Epiphyse zerquetscht; in derselben atrophische Knochenbälkchen von einem fibrösen Gewebe umgeben. Der Epiphysenknorpel ist zusammengedrückt. Fraktur durch die Verknöcherungszone; die Frakturlinie entlang hyaline Massen und Blutungen. Von der Fraktur unabhängig sieht man dicht am Knorpel eine wohl abgegrenzte Zone mit typischem, fibrillärem Gewebe. Corticalis breit, von großen Hohlräumen durchsetzt. Das Periost verdickt.

Tibia I: Die Epiphyse zerquetscht. Das Mark derselben teilweise in ein fibröses Gewebe umgebildet. Der Knorpel regelmäßig. Das lymphoide Mark der primären Markräume in ein typisches, fibrilläres Gewebe umgebildet.

In der Diaphyse normales Mark; so gut wie keine Knochenbälkchen.

Tibia II: In der Epiphyse fehlen die Knochenbälkchen beinahe gänzlich. Die eine Hälfte des Knorpels entlang sieht man in der Metaphyse eine breite Zone von typischem, fibrillärem Gewebe, von Blutungen durchsetzt.

In 12 Rippen typisches, fibrilläres Mark; in mehreren Rippen Fraktur der Verknöcherungszone.



Eine Berichtigung zu Dr. med. R. Puppels Arbeit:

„Über Streptokokken in der Milch und im Säuglingsstuhl.“[1]

Von

Dr. med. vet. **W. Ernst,**
städt. Amtstierarzt.

In einer ausgezeichneten Arbeit „Über Streptokokken in der Milch und im Säuglingsstuhl“ zitiert Dr. med. R. Puppel bei Besprechung der Morphologie der Mastitisstreptokokken meine Arbeit „Über Milchstreptokokken und Streptokokkenmastitis“ und führt aus, daß die Darlegungen in meiner Arbeit nicht ganz mit den Befunden Sv. Walls und seinen bzw. Tierarzt Gohrs Untersuchungsergebnissen übereinstimmten.

Ich soll auf Grund von 1840 Milchuntersuchungen behauptet haben, daß die Mastitisstreptokokken sich durch Staketform auszeichneten, und daß man mit Hilfe dieser Form die Diagnose schon aus dem Ausstriche der frischen Milch stellen könne.

Entgegen diesen Befunden habe Sv. Wall drei verschiedene Formen feststellen können.

1. Lanzettförmige Diplokokken mit dicker Schleimhülle,
2. lanzettförmige Diplokokken ohne Schleimkapsel in langen Ketten und
3. staketförmige Streptokokken in langen Ketten.

Tierarzt Gohr habe zwar in ersten Aufstrichen von Mastitiseiter meine Befunde durch Auffinden von Staketform bestätigen können und auch in ersten Kulturgenerationen die Staketform erhalten gesehen, später aber wie auch Puppel selbst und wie Sv. Wall manchmal in Mastitiseiter ausschließlich lanzettförmige Streptokokken gefunden.

Um nun weitere Mißverständnisse nicht aufkommen zu lassen, stelle ich in folgendem die Ansicht Puppels richtig.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXX. S. 449 ff.



Diese Richtigstellung erscheint mir notwendig, weil ich bei dem praktischen Wert der seinerzeit von mir niedergelegten Sätze eine Abschwächung derselben in irgend einer Form nicht für wünschenswert halte.

Ich habe in meiner Arbeit darauf hingewiesen, daß die „tierische" Form des Streptococcus, die der Mikrobe einige Zeit nach der Infektion in erkrankten Organen annimmt, in vielen Fällen eine Unterscheidung ermöglicht zwischen Streptokokken, die aus dem erkrankten Euter stammen, und solchen, die nachträglich in der Milch gewachsen sind. — Ferner habe ich betont, daß es auf Grund dieser Formunterschiede möglich ist, in Sedimentausstrichen von Marktmilch, im Falle die Formmerkmale des „tierischen" Streptococcus typisch sich darbieten, zu erkennen, daß Milch euterkranker Tiere der Mischmilch beigemolken ist; nicht aber ist es beim Fehlen dieser Formmerkmale angebracht zu schließen, daß dies nicht geschehen ist. — Der positive Befund ist beweisend, der negative aber nicht ausschließend.

Bei den 1840 von Puppel zitierten Untersuchungen handelt es sich um Marktmischmilch vieler Kühe. Die Befunde Sv. Walls, Puppels und Gohrs sind in Ausstrichen von Mastitissekret gemacht. Hätte der Autor meine Arbeit vollständig gelesen, so hätte ihm nicht entgehen können, daß ich auf Grund von Ergebnissen bei 1697 Milchproben aus einzelnen Eutern (348 kranke, 34 verdächtige) und von 528 Proben aus einzelnen Eutervierteln (276 kranke) ebenso wie Staeheli, Zschokke, Wall u. a. auf die Variabilität der Mastitisstreptokokken hingewiesen habe. — In dem Kapitel: „Die Galtstreptokokken unter sich" habe ich die Diplokokkenform öfters neben den Brevis- und Longusformen erwähnt. Für die Marktmilchbeschau haben aber Wuchsformen, die mit Milchsäurestreptokokken und ähnlichen harmlosen Saprophyten verwechselt werden können, keine Bedeutung, desto wichtiger aber sind die Formen, aus denen mit absoluter Sicherheit auf das Beimelken mastitiskranker Euterviertel zu schließen ist.

Die einschlägigen Stellen meiner Arbeit lauten:

S. 420, Bd. XX der „Monatshefte für praktische Tierheilkunde": „Ich will nicht behaupten, daß ein Streptococcus in Milch, der diese Formeigentümlichkeiten nicht hat, kein Galtstreptococcus ist, oder nicht aus dem Euter stammen könnte, und daß nicht unter abnormen Bedingungen, z. B. Züchtung bei 37° in roher Milch oder im Blutserum, die vorhandenen Streptokokken Formänderungen durchmachen könnten, die unter Umständen den Formen des tierischen Streptococcus ähnlich sind, aber für die normalen Verhältnisse der Trinkmilchbeschau sind die morphologischen Besonderheiten der tierischen Streptokokken absolut sichere

Erkennungszeichen, wie die Kontrollen in den betreffenden Stallungen stets ergaben."

S. 423: „55 kranke Viertel zeigten den Str. brevis, 32 den Str. longus, bei 47 ließ sich der Erreger nur in Diplokokkenform erkennen."

S. 428: „In bestimmten morphologischen Merkmalen: Querstellung der Teilglieder, kapselähnlicher Umhüllung und anderem haben wir ein Mittel, aus dem Euter stammende Streptokokken von nachträglich in der Milch gewachsenen Stämmen zu unterscheiden. — Diese Unterscheidungsmerkmale lassen, wenn vorhanden, im Sedimentaufstrich von Handelsmilch erkennen, daß die Streptokokken aus einem infizierten Euter stammen. Sind Streptokokken in Milch, denen diese Merkmale fehlen, so ist nicht auszuschließen, daß auch diese eventuell Galtstreptokokken sind, es fehlt jedoch der Beweis, daß Sekret streptokokkeneuterkranker Kühe beigemolken ist."

Bemerkungen zu der Arbeit Dr. Wankels:

„Beiträge zur Frage nach der Artbeständigkeit der Vibrionen, im besonderen des Choleravibrio.“[1]

Von

Dr. med. **L. Horowitz,**

Assistentin des staatlichen bakteriologischen Untersuchungsamtes in Petersburg.

Hr. Dr. Wankel hat einige unserer Angaben[2] nachgeprüft und ist infolge seiner Untersuchungen zu negativen Resultaten gekommen.

Hr. Dr. Wankel arbeitete mit 10 Stämmen, die er aus Petersburg erhalten hatte; 5 darunter wurden zu unserer Arbeit herangezogen. 6175 nämlich gab uns auch negative Resultate. Das Serum, durch Immunisierung mit diesem Stamme hergestellt (Titer $^1/_{4000}$), agglutinierte keinen unserer atypischen choleraverdächtigen Stämme der Genesenden ebenso wie typische Choleravibrionen; der Pfeiffersche Versuch war wegen der mangelnden Virulenz unmöglich. Passieren durch fünf Meerschweinchen hat keine merkliche Modifikation der Eigenschaften dieses Stammes hervorgerufen; wir hatten also keinen Grund, diesen Stamm als Choleravibrio zu betrachten und haben ihn demnach nicht in unserer Arbeit erwähnt. Über diesen Stamm sind also unsere Resultate eindeutig. Was nun die Stämme Ch, K, M anbetrifft, die wir wegen der positiven Kreuzagglutination als Vertreter derselben Art und wegen der spontanen Steigerung der Agglutinabilität als atypische, degenerierte Choleravibrionen ansahen, so liegt die Sache anders. Für diese Stämme haben wir weder Passieren durch Tiere, noch die Methode der Symbiose angewandt und sind demnach nicht imstande, die Angaben des Hrn. Dr. Wankel in diesem Punkte zu deuten; die von Asakawa gegebene Methode hat uns überhaupt im Stich gelassen, sogar für einen nicht agglutinablen Stamm, der bei Immunisierung doch ein Serum erzeugte, das typische Choleravibrionen agglutinierte.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXI. Hft. 1.

[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1911. Bd. LVIII. S. 161.



Was aber die spontane Steigerung der Agglutinabilität der genannten Stämme und den positiven Ausfall der Kreuzagglutination anlangt, so waren diese beiden Phänomene sehr scharf und deutlich ausgeprägt und mehrmals beobachtet worden, so daß die Angaben von Dr. Wankel für uns ganz unerklärlich bleiben. (Wir halten es für nötig zu sagen, daß die Beobachtungszeit in allen unseren Versuchen immer von 24 Stunden war, nicht von 2 Stunden, wie es noch in manchen Laboratorien üblich ist.)

Was nun die experimentelle Herabsetzung der Agglutinabilität anbetrifft, so haben wir auch in unserem ausführlichen Artikel [1] die Meinung geäußert, daß diese Eigenschaft das beständigste aller Merkmale ist, d. h. experimentell läßt sich dieses Merkmal am schwersten beeinflussen, viel schwerer als die proteolytische, hämolytische, stärkelösende usw. Fähigkeit. Jedoch ist dieses Resultat von manchen Autoren für den Choleravibrio, ebenso für Typhusbazillen erzielt (Metschnikoff et Bordet, Saquepée, Ransom und Kitaschima). In der Literatur haben wir unter anderen einen interessanten Fall gefunden, der (falls es kein Druckfehler ist) auch diese Ansichten zu bestätigen scheint: nämlich der Stamm 73 Ägypten, im Jahre 1902 von Kolle und Gotschlich studiert, ließ sich vom Choleraserum $^1/_{10000}$ agglutinieren und gab dazu die Cholerarotreaktion. 1910 erwähnt Pelz [2] denselben Stamm, der sich nur $^1/_{400}$ agglutinieren ließ und keine Nitrosoindolreaktion gab, als „choleraähnlich“.

Wir halten es ferner für nötig zuzufügen, daß sich dem von uns angewandten Verfahren nicht gleichmäßig alle atypischen Stämme anpaßten; einige schwer agglutinablen Stämme, wie 5165 und 5240, für die aber die Kreuzagglutination positiv ausfiel, zeigten während unserer Studien keine Steigerung der Agglutinabilität durch Überimpfungen; für 5534, für den der Pfeiffersche Versuch positiv ausfiel, erwies sich das Passieren durch fünf Meerschweinchen für die Steigerung der Agglutinabilität als machtlos usw.

Darum glauben wir, daß Untersuchungen über wenige Stämme, wenn sie negative Resultate geben, so wertvoll sie auch seien, nicht immer genügen, um die Ansichten über die Mutationsfähigkeit (in gewissen Grenzen natürlich) der bakteriologischen Stämme zu erschüttern.

---

[1] *Archiv für biologische Wissenschaften.* Petersburg 1911. Bd. XVI.

[2] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. LVII.



Erwiderung auf die vorstehenden Bemerkungen.

Von

Dr. **J. Wankel**.

Gegenüber den Ausführungen von Frl. Dr. Horowitz muß ich daran festhalten, daß ich bei keiner der von ihr bezw. von Hrn. Prof. Jakobleff uns übersandten Vibrionenkulturen eine Umwandlung beobachtet habe. Weder hat sich einer dieser Vibrionen zu einem Choleravibrio umzüchten, noch irgend eine Änderung sonstiger Eigenschaften erkennen lassen.

Was den Hinweis auf den Stamm 73 von Pelz betrifft, so handelt es sich um einen Stamm, der vor Jahren vom hiesigen Institut abgegeben worden ist, dessen weiteres Schicksal aber von hier aus nicht kontrolliert werden konnte.

Da auch die Stämme M, K, Ch, deren Wandlungsfähigkeit Frl. Horowitz in ihrer Arbeit besonders hervorhob, keine Änderung ihrer Vibrioneneigenschaften erkennen ließen, da sie sich niemals von Choleraserum agglutinieren ließen, so erscheint mir die Forderung von Frl. Horowitz, daß die Nachuntersuchungen an einer größeren Reihe von derartigen Stämmen gemacht werden müßten, nicht gerechtfertigt.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Jena.]
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. A. Gärtner.)

Beiträge zur Frage der Sterilisation von Trinkwasser mittels ultravioletter Strahlen.

Von

Oberarzt Dr. **Schroeter,**
kommandiert zum Institut.

I. Wesen, Wirkungsweise und Anwendung der ultravioletten Strahlen.

Ultraviolette, photographische oder chemische Strahlen sind Strahlen von geringerer Wellenlänge als das sichtbare Licht. Auch die Sonne entsendet ultraviolette Strahlen, jedoch werden sie auf ihrem Wege durch die Luft bis zur Erdoberfläche zum größten Teil absorbiert, die noch vorhandenen helfen dem Sonnenlicht, seine vernichtende Eigenschaft auf Bakterien auszuüben.

Die bakterizide Kraft der kurzwelligen Strahlen war schon lange bekannt. Zunächst waren es zwei englische Forscher Downes und Blunt, welche im Jahre 1877 die schädigende Wirkung auch anderer Lichtquellen als das Sonnenlicht auf Mikroben studierten, während gleichzeitig Scheele und Sennebier feststellten, daß ultraviolette Strahlen auf Chlorsilber einen Einfluß hatten und lichtempfindliches Papier in erheblich kürzerer Zeit schwärzten als alle übrigen Strahlen des Spektrums. Ähnliche experimentelle Versuche machten Arloing 1885, Roux 1887, Buchner 1892, Dieudonné 1894, Finsen 1899, Tappeiner und Jodlbauer 1905. Immerhin war die Ausgiebigkeit der benutzten Lichtquellen von wirksamen ultravioletten Strahlen zunächst eine beschränkte.

Nun wies Arons im Jahre 1892 nach, daß in einer luftleeren Glasröhre, die eine gewisse Menge Quecksilber enthielt, durch Gleichstrom ein intensiv leuchtendes Licht zu erzeugen war, welches sich außerdem durch größeren Reichtum an ultravioletten Strahlen auszeichnete, und somit war eine gute Lichtquelle mit kurzwelligen Strahlen geschaffen. Die Zündung erfolgte durch Berührung der aus flüssigem Quecksilber gebildeten Pole.

Glas jedoch als Mantel bei solchen Lampen zu benutzen, war ausgeschlossen, weil es alle chemischen Strahlen zurückhielt. Diese Schwierigkeit wurde in annähernder Weise zunächst von der Firma Schott und Genossen-Jena durch Herstellung ihres sogenannten Uviolglases beseitigt, das noch Strahlen bis zu 253 μμ hindurchließ. Im Jahre 1905 schlossen Schattner und Küch die Quecksilberlichtbögen in Quarz, d. h. geschmolzenem Bergkristall ein, welches noch für Strahlen von 200 μμ und in geschliffenem Zustande sogar noch für solche von 186 μμ passierbar ist.

Die erste, längere Zeit funktionierende Quarzquecksilberdampflampe konstruierte der amerikanische Ingenieur P. Cooper-Hewitt; derselbe ersetzte auch die positive Quecksilberelektrode durch eine Eisenelektrode.

Obwohl die Eigenschaften der ultravioletten Strahlen experimentell benutzt und erforscht wurden, finden sich Angaben in der Literatur über ihre Verwendung zur Wassersterilisation erst im Jahre 1907, zu welcher Zeit Billon-Daguerre verunreinigtes Wasser und Milch keimfrei machte, und Braumüller im Auftrage der Quarzlampengesellschaft ein größeres Quantum verschmutztes Wasser durch mehrstündige Bestrahlung sterilisierte.

Die Versuche von Nogier und Thevenot, sowie Domic und Daire vom Jahre 1908 regten durch ihre günstigen Resultate zu weiteren Untersuchungen an.

Systematische und ausführliche Experimente wurden 1909 zunächst von Courmont und Nogier ausgeführt, wodurch folgende Tatsachen festgestellt wurden: Die bakterizide Wirkung der ultravioletten Strahlen der Quarzlampe erstreckt sich im Wasser bis zu etwa 30 cm Entfernung von der Lampe; dabei muß das zu sterilisierende Wasser absolut klar sein. Pathogene Keime sind gegen die Bestrahlung viel empfindlicher als die harmlosen, jene werden in 20 Sekunden, diese oft erst in 120 Sekunden abgetötet. Die Grenze der Leistungsfähigkeit für vollkommen steriles Wasser fanden beide Autoren etwa bei 15 Minutenliter bei einem Stromverbrauch von 135 Volt und 5 bis 10 Ampère.

Was die Art und Weise der Einwirkung der ultravioletten Strahlen anbetrifft, so töten sie wahrscheinlich die Bakterien direkt, indem ihr

Protoplasma körnig wird oder eine Koagulation eintritt. Man hat auch versucht, dem bei der Bestrahlung in geringer Menge gebildeten Ozon die bakterizide Wirkung zuzuschreiben, aber während der Zeit von wenigen Sekunden, in der die Abtötung erfolgt, wird keine Spur von Ozon entwickelt; es kann die Sterilisation sogar bei Abwesenheit von Sauerstoff vor sich gehen, wie Henri feststellte; ebensowenig kommt Wasserstoffsuperoxyd dabei in Frage. Grimm und Weldert halten es für wahrscheinlich, daß die Wirkung auf chemisch-physikalischem Gebiet liegt. Das ultraviolette Licht erzeugt Kathodenstrahlen und die Wirkung soll ähnlich derjenigen der β-Strahlen des Radiums sein, welche negativ geladene Ionen und Körper entladen.

Glaser will die Sterilisation, da er Oxydations-, Reduktions- und Ionisationswirkungen ausschließen zu müssen glaubt, auf photomechanischem Wege erklären, weil durch die Fortpflanzung der Ätherschwingungen auf die Moleküle die Schwingungszahl bis zur Sprengung der chemischen Bindung erhöht wird.

Hertel hält an einer direkten Beeinflussung des Protoplasmas durch ultraviolette Strahlen fest; nach ihm wird in den Zellen das energetische Gleichgewicht zerstört, und zwar spalten die Strahlen den Sauerstoff aus dem Plasma ab, sie wirken als Katalysator. Je kürzer die Wellenlänge war, desto rascher wurden Bakterien, Infusorien und Würmer geschädigt bzw. getötet.

Am menschlichen Körper kann durch ultraviolette Strahlen das Auge nachteilig beeinflußt werden. Die Körperflüssigkeiten schwanken in ihrer Durchlässigkeit für Ultraviolett je nach ihrem Reichtum an kolloidalem Eiweiß: die Cerebrospinalflüssigkeit, der Glaskörper sind z. B. fast ebenso durchlässig wie destilliertes Wasser; seröses Pleuraexsudat, Hydrocelenflüssigkeit, Hornhaut und Linse halten einen Teil der ultravioletten Strahlen zurück und letztere schützen so den Augenhintergrund. Birch-Hirschfeld berichtet über erhebliche Reizerscheinungen wie Conjunctivitis, Hornhautveränderungen und Iritis und empfiehlt eine Schutzbrille aus gewöhnlichem Glas, Staerkle eine solche aus graugelbem Fienzalglas. Nach den Angaben von Bieber bieten aber auch solche Schutzbrillen keine absolute Sicherheit, da Glas noch für Strahlen bis zu 300 $\mu\mu$ durchgängig ist, und Strahlen von 300 bis 400 $\mu\mu$ gerade nachteilig auf das innere Auge wirken. Ich bin bei meinen Versuchen mit der Quarzlampe immer vor Augenbelästigungen gesichert gewesen, da ich es nach Möglichkeit vermied, in das Licht zu blicken und außerdem durch meine Augengläser geschützt wurde.

In der Therapie haben die ultravioletten Strahlen eingehende und mannigfache Verwendung gefunden, ich will nur an die Uviollampe und



Finsenlampe erinnern, die besonders der Dermatologie gute Dienste leisten. Auch die interne Behandlung erzielte bei der Ultraviolettbestrahlung manche guten Resultate. Nach Bering steigern ultraviolette Strahlen die reduzierenden und oxydierenden Prozesse im Gewebe, ferner werden die roten Blutkörperchen vermehrt und der Hämoglobingehalt gesteigert; Hasselbalch beobachtete Blutüberfüllung der Haut, Axmann nimmt Steigerung des Stoffwechsels, Verbesserung der Blutbildung und Zirkulation an, ähnlich der Wirkung eines Sonnenbades im Hochgebirge. Bach erzielte durch die Bestrahlung eine Herabsetzung des Blutdruckes im Durchschnitt um 7·2 mm, Steigerung der Diurese und besseren Schlaf, er heilte einen Fall von Diabetes insipidus durch acht Bestrahlungen des Rückens von je 12 bis 20 Minuten Dauer.

Erwähnt sei nur noch die bleichende Wirkung der ultravioletten Strahlen Farbstoffen gegenüber, so daß die Technik beim Prüfen unechter Farben sich mit Vorteil ihrer statt des Sonnenlichtes bedienen kann.

II. Die Wassersterilisation für den Hausgebrauch durch ultraviolette Strahlen.

Daß bei der Sterilisation von Wasser durch ultraviolette Strahlen, abgesehen von der Abtötung der Mikroorganismen, auch chemische Veränderungen vor sich gehen, ist nicht anzunehmen, jedenfalls sind solche kaum nachweisbar und in den verschiedenen Untersuchungen bald gänzlich vermißt, bald nur in geringen Spuren gefunden. Übereinstimmend wird berichtet, daß sich die Farbe, der Geruch und Geschmack des Wassers nach der Bestrahlung in keiner Weise verändert hatten, und daß solches Wasser für den Genuß unschädlich war, so daß es von Pflanzen und Tieren, wie Courmont und Nogier angeben, auch bei mehrwöchiger ausschließlicher Darreichung wie gewöhnliches Wasser gut vertragen und genommen wurde.

Bald nach dem Anzünden der Lampe nahmen Schwarz und Aumann deutlichen Ozongeruch wahr; über denselben Befund berichten Keller und Erlwein besonders bei der in der Luft brennenden Quecksilberquarzlampe. Der Vorgang, wodurch die Ozonbildung zustande kommt, ist noch wenig aufgeklärt. v. Recklinghausen hält die Ozonproduktion für so gering an Menge, daß es von dem rasch vorüberfließenden Wasser gar nicht aufgenommen wird. Auch bei meinen Versuchen konnte ich fast stets beim Beginn derselben durch den Geruch Ozon wahrnehmen.

Keller bestätigte die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd bei der Bestrahlung, Courmont hat erst nach stundenlanger Bestrahlung Spuren von H_2O_2 nachweisen können, niemals aber nach der kurzen Zeit des



Durchgangs, welche für die Sterilisation des Wassers erforderlich war. Roux setzte die Menge H_2O_2 bei einer Westinghouse-Cooper-Hewitt-Lampe von 222 Volt nach 30 Minuten langer Bestrahlung auf $^1/_5$ mg. pro Liter fest; erst eine 400 mal stärkere Lösung von H_2O_2 wirkt desinfizierend.

Die organischen Bestandteile, Ammoniak, Nitrate und Nitrite und andere gelöste Stoffe oder im Wasser enthaltene Gase finden sich im bestrahlten Wasser unverändert wieder.

Eine geringe Erwärmung wurde von den meisten Untersuchern festgestellt, die um wenige Zehntel Grad schwankte; ich hatte nach 30 Minuten langem Brennen der Lampe eine Erhöhung bis zu $^1/_2$° C im abfließenden Wasser zu konstatieren.

Bei eisenhaltigen Wässern tritt nach Angaben Glasers bei gutem Sterilisationserfolg eine Fällung des Eisens nicht ein, weshalb im Bedarfsfalle zur Entfernung des letzteren ein ergänzendes Verfahren zur Durchführung kommen müßte.

In der Anwendungsweise der Quarzlampen zum Zwecke der Wassersterilisation ist ein Unterschied zu machen zwischen denen mit „freier Strahlung", d. h. solchen, die in der Luft über der Wasseroberfläche brennen, und den in das Wasser eingetauchten Lampen. Wem von beiden Typen der Vorzug zu geben ist, darüber gehen die Ansichten noch auseinander, ja sie widersprechen sich zum Teil vollkommen.

Nach der Meinung v. Recklinghausens soll die frei in der Luft brennende Lampe gegenüber dem Unterwasserbrenner mehrere Vorteile haben. Die Quarzlampen müssen, um mit gutem Nutzeffekt zu brennen, eine hohe Temperatur besitzen, allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß die Entfernung von der Wasseroberfläche eine möglichst geringe sei; denn während die ultravioletten Strahlen bei 60 cm Entfernung Bakterien erst in 30 Sekunden töten, vermögen sie dieselben bei 10 cm Entfernung schon in 1 Sekunde zu vernichten. Courmont behauptet dagegen, daß die hohe Temperatur von 700 bis 800°, auf welche eine in der Luft arbeitende Lampe erwärmt wird, den Quarzmantel der Lampe so verändere, daß bereits nach 500 stündiger Brenndauer durch ihn 7 mal weniger ultraviolette Strahlen hindurchdringen, und diese Veränderung wäre bleibend und auch nicht durch Abkühlen rückgängig zu machen. Im Gegensatz dazu empfiehlt er die in das Wasser eingetauchten Lampen, weil die sterilisierende Wirkung am besten ausgenutzt, und weil durch Abkühlung ein Undurchlässigwerden der Quarzlampe für ultraviolette Strahlen verhindert würde; die eingetauchten Lampen verbrauchten zwar mehr Strom, sterilisierten aber sehr viel mehr Wasser. v. Recklinghausen hebt hervor, daß bei Unterwasserbrennern der Nutzeffekt der



Lampe durch die Abkühlung des vorüberfließenden Wassers stark herabgesetzt würde, und daß sich außerdem auf dem warmen Rohr Salze und organische Bestandteile abschieden, welche die ultravioletten Strahlen absorbierten.

Jeder Sterilisationsapparat ist in seinem Innern durch kegelförmige Scheidewände, Röhren oder Trichter so eingerichtet, daß das Wasser gezwungen wird, einen weiten Weg bis zum Auslauf zurückzulegen, wodurch einmal die Bestrahlungsdauer eine längere wird, außerdem werden nach Möglichkeit alle Wasserteilchen der Belichtung ausgesetzt, das Wasser ist in dauernder Wirbelbewegung. Natürlich muß auch darauf geachtet werden, daß das Wasser nicht zu rasch an der Lampe vorüberfließt, und beim Gebrauch mehrerer Lampen muß es so geleitet werden, daß es abwechselnd bald von oben, bald von unten bestrahlt wird, was nach dem Vorschlage von Henri, Heilbronner und v. Recklinghausen durch Aufhängen der Lampen in einem Zickzackkanal erreicht werden kann.

Sowohl die Unterwasserbrenner, als auch die Überwasserbrenner finden praktische Verwendung bei der Sterilisation von Trinkwasser.

Den ersten Unterwasserbrenner konstruierte Nogier, er gab seiner Quecksilberdampflampe einen selbsttätigen Hahn für den Wasserzufluß und eine Umhüllung aus zwei Teilen bestehend, in deren einem die Sterilisierung beginnt und im zweiten vollendet wird; erlöscht der Brenner, so bleibt die Wasserzufuhr aus. Der Apparat von Nogier soll ein absolut keimfreies Wasser in einer Menge bis zu 1000 Liter pro Stunde liefern. Ähnliche Unterwasserbrenner konstruiert die Quarzlampengesellschaft Hanau für Gleichstrom in zwei Modellen für 110 Volt mit einem Lichtbogen von 6 cm und für 220 Volt mit einem Lichtbogen von 13 cm.

Billon-Daguerre benutzte an Stelle der Quecksilberdampflampe eine Crookessche Röhre. Er stellte nämlich fest, daß Crookes- und Geisslerröhren mit Kohlenoxyd- oder Schwefelwasserstofffüllung Strahlungen lieferten, deren chemische Wirkung 25 mal stärker als die der Quecksilberlampe war. Sie sollen eine so bakterientötende Wirkung haben, daß sie zur augenblicklichen Sterilisierung von Flüssigkeiten benutzt werden können.

Henri, Heilbronner und v. Recklinghausen gebrauchten im physiologischen Laboratorium der Sorbonne einen Sterilisationsapparat, der bis 125 cbm Wasser pro Stunde lieferte, d. h. der für eine Stadt von 20000 Einwohnern genügen würde. Bei ihm war die Quarzlampe auf Schwimmern angebracht, die sie auf 2 cm von der Wasseroberfläche entfernt hielten.



Die Westinghouse-Cooper-Hewitt-Gesellschaft liefert ihre Sterilisationsapparate mit Überwasserbrennern für den Hausgebrauch in zwei Typen, einen kleinen B_1 für eine Stromspannung von 100 bis 130 Volt und 4 Ampère und einen größeren B_2 für 200 bis 230 Volt und 3·5 Ampère. Durch einen Vorschaltwiderstand ist bei diesen Apparaten der Strom so zu regulieren, daß 20 Minuten nach Inbetriebsetzung die Spannung etwa 70 Volt beträgt; erst nach 10 bis 20 Minuten langer Brenndauer hat die Lampe ihr richtiges Sterilisationsvermögen. Auf die Prüfung der Polarität der Leitungsdrähte ist besonderer Wert zu legen, da bei einem Anschlußfehler die Quecksilberdampflampe unrettbar verloren ist. Die Lampe von 220 Volt ist für die geringen Entfernungen von der Wasseroberfläche 5 mal stärker als die von 110 Volt, und für größere Entfernungen ist der Unterschied noch erheblicher (Roux). Die Höchstleistung des Typ B_2 beträgt 600 Liter pro Stunde; die Wasserteilchen brauchen dabei infolge der im Innern des Sterilisationsgefäßes angebrachten kegelförmigen Scheidewände 15 Sekunden, um durch den Apparat zu fließen (Schwarz und Aumann).

Für größere Sterilisationsanlagen mit ultravioletten Strahlen liefert dieselbe Firma ihren Sterilisatortyp C_3 mit einer Tagesleistung von 600 ^{cbm} und einer Lampe für 220 Volt 3 Ampère; dieselbe befindet sich im Innern eines gußeisernen Gefäßes mit Scheidewänden in einem Kasten, der mit drei Fenstern aus geschliffenem Bergkristall versehen ist, wogegen das Wasser strömt. Sicherheitsventilvorrichtung und Signale, welche bei Stromstörungen in Tätigkeit treten, verhindern, daß gegebenenfalls nicht steriles Wasser aus dem Apparat laufen kann.

III. Eigene Versuche.

Zu meinen Sterilisationsversuchen mittels ultravioletter Strahlen, die sich etwa auf den Zeitraum eines Jahres erstreckten, stand mir ein Westinghouse-Sterilisator Typ B_2 zur Verfügung. Ich will gleich von vorneherein bemerken, daß die Versuche oft von Mißerfolgen und Zeitverlusten begleitet waren, die ihren Hauptgrund in der leichten Verletzbarkeit der Quarzquecksilberdampflampen hatten, worauf ich noch in einem späteren Abschnitt des näheren einzugehen beabsichtige. Bei Neuanschaffungen und Reparaturen der Lampen und den damit verbundenen ganz erheblichen Kosten wurde ich in dankenswerter Weise von der Firma Carl Zeiss-Jena unterstützt und besonders durch die Liebenswürdigkeit des Hrn. Prof. Dr. Straubel, der mir mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin.



Meine Versuchsanordnung war folgende: Der Westinghouse-Sterilisator Typ B_3 war an die städtische Wasserleitung angeschlossen und befand sich im chemischen Laboratorium des Instituts. Das Leitungswasser wurde durch ein besonderes Rohr zugeleitet, welches durch eine Radschraube geöffnet und geschlossen werden konnte. Die Regelung der Wassermenge, welche in das Sterilisationsgefäß strömen sollte, geschah durch eine zweite Stellvorrichtung dicht vor dem Gefäß. Das untere Zuleitungsventil wurde stets ganz geöffnet und die obere Hahnstellung so reguliert, daß in 1 Minute etwa 9200 ^{ccm} Wasser durch den Sterilisator liefen, d. h. in 1 Stunde etwa 552 Liter, also annähernd die Menge, wie sie als Höchstleistung für den Apparat von der Firma angegeben wird (600 Liter pro Stunde).

Diese Hahnstellung wurde bei allen Versuchen beibehalten, so daß also stets dieselbe Wassermenge in derselben Zeit hindurchströmte.

Der elektrische Strom wurde dem städtischen Stromnetz entnommen und nach Einschalten des vorgeschriebenen Regulierwiderstandes dem Apparat zugeführt; um die sich immerhin lästig bemerkbar machenden Stromschwankungen nach Möglichkeit auszuschalten, habe ich vom Gebrauch der 4. Lampe ab noch eine sekundäre Spule in die Leitung eingefügt. Die Leitungsdrähte wurden an ihren Enden stets vor dem Anzünden der Lampe auf ihre Polarität mittels angefeuchteten Lackmuspapiers auf einer Glasplatte geprüft, wobei die rote Färbung am positiven Pol stets deutlich zu erkennen war.

Um dem klaren Leitungswasser, das ja nur wenige Keime im Kubikzentimeter enthielt, Testbakterien in Gestalt von Bact. coli in möglichst gleichmäßiger Anzahl während jeden Versuches hinzufügen zu können, ließ ich das Wasserzuleitungsrohr kurz vor seiner Einmündung in das Emaillegefäß anbohren und mit einem verschließbaren Hahn versehen, an den ich einen Gummischlauch setzte, der seinerseits zu zwei erhöht stehenden Glasflaschen von je 13 Liter Inhalt führte und dort an ein Glasrohr sich anschloß, das bis zum Grunde jeder Glasflasche reichte. In diese Flaschen wurden die Bakterienaufschwemmungen oder Trübungen hineingegeben. Wenn auch die vollen Gefäße infolge des größeren Druckes sich beim Beginn des Versuchs etwas rascher entleerten, so war immerhin doch eine wenigstens annähernd gleichmäßige bakterielle Infektion des Wassers ermöglicht. Das verunreinigte Wasser aus den beiden Flaschen vermischte sich mit dem klaren Leitungswasser also noch *vor* dessen Eintritt in den Apparat und machte mit ihm zusammen sämtliche Wirbelbewegungen und Überläufe im Innern des Sterilisators mit. Vor dem Anzünden der Lampe und nach dem Auslöschen am Schluß jeden Versuchs wurden Wasserproben am Auslauf entnommen, welche zur bakterio-

logischen Kontrolle dienen sollten und etwa dieselbe Keimzahl vor und nach jedem Versuch ergeben mußten.

Die Reinigung des Apparates wurde vor jedem Versuch durch kräftige Spülung und mechanische Entfernung etwaiger Schmutzteilchen mittels einer Bürste bewirkt, später habe ich das Sterilisationsgefäß jeden Tag mit 60 prozent. Alkohol gefüllt und die Nacht über damit stehen gelassen, um solche Keime, welche sich in den Nischen und Ecken festgesetzt hatten und möglicherweise zu falschen Resultaten Veranlassung hätten geben können, mit Sicherheit zu vernichten. Selbstverständlich wurde jeder Alkoholrest am nächsten Tage dadurch entfernt, daß ich das entleerte Gefäß vom klaren Leitungswasser etwa $^1/_2$ Stunde lang ordentlich durchspülen ließ.

Die Entnahme des sterilisierten Wassers zur bakteriologischen Untersuchung geschah am Auslauf in sterile Reagensröhrchen, aus denen meist 1 ccm dazu benutzt wurde, um Gelatinerollröhrchen herzustellen und aus ihnen die Bakterienzahl zu ermitteln, weitere 10 oder 20 ccm wurden durch Anreicherungsmethoden ebenfalls auf ihre Keimfreiheit geprüft.

Die Länge jedes Versuches erstreckte sich auf 40 Minuten Brenndauer, während welcher Zeit immer in Abständen von 5 bis 10 Minuten Wasserproben zur Prüfung auf Sterilität entnommen wurden.

Während die Temperatur des Wassers vor den Versuchen immer 10° C betragen hatte, war sie nach der 30. Minute meist um 3 bis 5 Zehntel Grade gestiegen, gemessen am Auslauf des Apparates. Die obere Kuppel, in der die Quarzlampe hing, hatte sich sehr stark erhitzt, so daß es nicht möglich war, sie irgendwie zu berühren.

Die Regelung der Stromstärke mit Hilfe des vorgeschalteten Widerstandes machte ganz erhebliche Schwierigkeiten und ist bei jeder Lampe augenscheinlich ganz verschieden. Den Vorschriften gemäß soll man so viel Widerstand in den Stromkreis einschalten, daß die Spannung nach 20 Minuten langem Brennen der Lampe 70 Volt beträgt. Da mir die Zerbrechlichkeit und Empfindlichkeit der Brenner gegen Stromüberlastungen wohl bekannt war, so bin ich in diesem Punkte sehr vorsichtig gewesen und habe erst mit der wachsenden Zahl der Versuche auch die Stromstärke gesteigert, immerhin hatte man nie die Regelung mit absoluter Sicherheit in den Händen, weil häufig das Voltmeter plötzlich für einige Sekunden oder Minuten viel höhere Ausschläge gab, als es kurz vorher angezeigt hatte, obwohl an dem Widerstand nichts geändert worden war.

Die ersten Versuche erstreckten sich auf die Sterilisierung klaren Leitungswassers mit einer Keimzahl von 11 bis 22 Keimen im Kubikzentimeter. Die Tabelle I gibt das Nähere hierüber an:



Tabelle I.

Klares Leitungswasser.

Röhrchen	Probemenge	Keime im Gelatinerollröhrchen nach 48 Std.	Sterilität in 20 ccm	Volt	Ampère
L_{I}[1]	1 ccm	24		—	—
L_{5}	1 „	0		50	4·0
L_{10}	1 „	1		60	3·8
L_{15}	1 „	0	ja	70	3·7
L_{20}	1 „	0	nein	70	3·6
L_{30}	1 „	0	ja	75	3·5
L_{40}	1 „	0	nein	75	3·6
L_{II}	1 „	22		—	—

Klares Leitungswasser.

Röhrchen	Probemenge	Keimzahl im Gelatinerollröhrchen nach		Größere Probemenge	Gärung	Bakteriologisch	Volt	Ampère
		48 Std.	72 Std.					
L_{I}	1 ccm	10	11	10 ccm	nach 48 Std. +	kein Coli	—	—
L_{5}	1 „	0	0	10 „	—	steril	130	3·0
L_{10}	1 „	0	0	10 „	—	„	132	2·8
L_{15}	1 „	0	0	10 „	—	„	135	3·0
L_{20}	1 „	0	0	10 „	—	„	135	3·0
L_{30}	1 „	0	0	10 „	—	„	120	3·4
L_{40}	1 „	0	0	10 „	—	„	125	3·5
L_{II}	1 „	11	14	10 „	nach 24 Std. +	atypischer Coli ohne Milchgerinnung	—	—

[1] Die römischen Indizes bedeuten nichtbestrahltes Wasser. Die arabischen Ziffern geben die Zeit an, nach wie langer Bestrahlungsdauer die Probeentnahme stattfand. Es heißt also z. B.:

L_{I} = fließendes Leitungswasser vor dem Anzünden der Lampe,
L_{II} = „ „ nach dem Auslöschen der Lampe,
L_{15} = „ „ , über dem die Quarzlampe 15 Minuten gebrannt hat.

Bei den Vorversuchen überstieg die Stromstärke nicht 40 Volt; es gelang dabei nicht, das klare, keimarme Leitungswasser vollkommen zu sterilisieren, auch nicht in der geringen Menge von 1 ccm. Dasselbe Resultat zeigte sich bei einem Kraftverbrauch von 50 Volt. Wurde der Widerstand nun so geregelt, daß die Lampe, wie vorgeschrieben war, nach 20 Minuten bei 70 Volt 4 Ampère brannte, so wurde dasselbe Wasser in

1 ccm Menge stets steril, bei größeren Mengen aber (20 ccm) waren die Sterilisationserfolge unregelmäßige; erst bei einer noch größeren Stromspannung um 130 Volt gelang vollkommene Sterilisierung in allen Proben mit großer Regelmäßigkeit. Die Prüfung auf Sterilität erfolgte einmal zwecks Feststellung der Keimzahl mit Hilfe von Gelatinerollröhrchen in oben beschriebener Weise; gleichzeitig wurden 20 oder 10 ccm Wasser durch Zusatz von 2 oder 1 ccm einer 10 prozentigen Peptonlösung in ein 1 prozentiges Peptonwasser verwandelt und für 48 Stunden bei 37° im Brutschrank belassen; blieben die Röhrchen klar, so waren sie mit Sicherheit als steril anzusehen.

Es war also, wie aus der Tabelle hervorgeht, die Sterilisation des keimarmen Leitungswassers bei hoher Stromspannung eine vollkommene.

Ähnliche Versuche wurden ausgeführt mit künstlich durch Coli verunreinigtem klarem Leitungswasser, indem 18 stündige Coliagarkulturen mit Wasser abgeschwemmt und in der gewünschten Menge in die erhöht gestellten Glasgefäße mit 13 Liter Leitungswasser vermischt wurden. Bei der Herstellung der Kulturaufschwemmungen habe ich von einer Filtration derselben, wie sie Henri empfiehlt, abgesehen, da die Verdünnung eine so erhebliche war, daß Trübungen überhaupt nicht entstehen konnten; auch Schwarz und Aumann halten die Filtration der Bakterienaufschwemmung nicht für erforderlich. Die folgende Tabelle II veranschaulicht die dabei gelieferten Ergebnisse.

Es geht auch hier deutlich hervor, daß je höher die Stromspannung der Lampe ist, desto sicherer ihr Sterilisationserfolg wird. Bei einem verunreinigten Wasser bis zu 12000 Colibakterien im Kubikzentimeter gelang es stets, ein einwandfrei steriles Wasser zu erzielen, wenigstens in einer Menge von 10 ccm, und zwar war die Sterilisation bereits nach 5 Minuten langem Brennen der Lampe erreicht. War die Stromspannung eine geringere (bis 85 Volt), so gelang es in keinem Falle, 10 ccm zu sterilisieren, ja es befanden sich in 1 ccm des bestrahlten Wassers in der größten Mehrheit noch Colikeime, wenn auch dieselben an Zahl erheblich zurückgegangen waren und nur selten mehr als 20 im Kubikzentimeter betrugen. Daß die Probe C_6 und C_{10} in der Menge von 0·1 und 0·5 ccm steril geblieben war, lag wohl lediglich an der kleinen Probemenge selbst; denn die größere Probemenge von 10 ccm enthielt bei beiden Kolikeime.

Die bakteriologische Untersuchung wurde so ausgeführt, daß ich von jeder Wasserprobe 10 ccm in ein U-förmiges Gärungsröhrchen tat und dazu 1 ccm einer 10 prozentigen Peptontraubenzuckerlackmuslösung fügte und sie nun für 48 Stunden in den 37° Brutschrank setzte. Bei steril gebliebenen Röhrchen wurde in dieser Zeit die blaue Farbe nicht geändert, bei den



Tabelle

a) Klares Leitungswasser und 1/10 Öse Bact.

1. Niedere Stromspannung.

Röhrchen	Probe-menge ccm	Keime pro ccm im Gelatinerollröhrchen nach 48 Std.	nach 72 Std.	Gärungs-röhrchen ccm	Gärung	Bakterio-logisch	Volt	Ampère
AI [1]	0·1	1 500	2 300	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
A_5	0·1	10	20	10	„	„	75	**3·6**
A_{10}	0·5	142	218	10	„	„	70	**3·6**
A_{15}	1·0	9	13	10	„	„	80	**3·4**
A_{20}	1·0	6	16	10	„	„	85	**3·2**
A_{30}	1·0	12	17	10	„	„	85	**3·2**
A_{40}	1·0	7	11	10	„	„	85	**3·2**
AII	0·1	1 730	1 900	10	„	„	—	—

b) Dasselbe mit

1. Niedere Stromspannung.

Röhrchen	Probe-menge ccm	nach 48 Std.	nach 72 Std.	Gärungs-röhrchen ccm	Gärung	Bakterio-logisch	Volt	Ampère
CI	0·1	31 900	44 000	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
C_5	0·1	0?	0?	10	„	„	80	3·2
C_{10}	0·5	0?	0?	10	„	„	80	3·2
C_{15}	1·0	15	38	10	„	„	80	3·2
C_{20}	1·0	14	26	10	„	„	85	3·2
C_{30}	1·0	12	27	10	„	„	85	3·2
C_{40}	1·0	10	24	10	„	„	85	3·2
CII	0·1	13 300	19 940	10	„	„	—	—

c) Dasselbe mit

1. Niedere Stromspannung.

Röhrchen	Probe-menge ccm	nach 48 Std.	nach 72 Std.	Gärungs-röhrchen ccm	Gärung	Bakterio-logisch	Volt	Ampère
EI	0·1	48 000	54 720	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
E_5	0·1	280	650	10	„	„	55	3·8
E_{10}	0·5	18	96	10	„	„	80	3·5
E_{15}	1·0	15	65	10	„	„	85	3·2
E_{20}	1·0	24	70	10	„	„	85	3·2
E_{30}	1·0	8	51	10	„	„	85	3·2
E_{40}	1·0	12	32	10	„	„	85	3·2
EII	0·1	24 480	40 800	10	„	„	—	—

[1] Siehe Fußnote bei Tabelle I.

II.

coli in **jeder Bakterienflasche zu 13 Liter.**

2. Hohe Stromspannung.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keime pro ccm im Gelatinerollröhrchen nach 48 Std.	nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Gärung	Bakteriologisch	Volt	Ampère
B_I	0·1	2 500	3 280	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
B_5	1·0	0	0	10	nach 48 Std. —	steril	135	2·8
B_{10}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·5
B_{15}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·4
B_{20}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·4
B_{30}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·4
B_{40}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·4
B_{II}	0·1	1 200	1 350	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—

½ Öse Bact. coli.

2. Hohe Stromspannung.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keime nach 48 Std.	Keime nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Gärung	Bakteriologisch	Volt	Ampère
D_I	0·1	12 000	14 112	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
D_5	1·0	0	0	10	nach 48 Std. —	steril	135	2·8
D_{10}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·7
D_{15}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·5
D_{20}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·5
D_{30}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·5
D_{40}	1·0	0	0	10	„	„	145	2·5
D_{II}	0·1	10 200	11 640	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—

1 Öse Bact. coli.

2. Hohe Stromspannung.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keime nach 48 Std.	Keime nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Gärung	Bakteriologisch	Volt	Ampère
F_I	0·1	34 560	37 040	10	nach 24 Std. +	Coli	—	—
F_5	1·0	0	0	10	„	„	130	2·8
F_{10}	1·0	0	0	10	nach 48 Std. —	steril	130	2·8
F_{15}	1·0	0	0	10	nach 24 Std. +	Coli	110	3·5
F_{20}	1·0	0	0	10	„	„	120	3·6

nach 25 Minuten Brenndauer zerspringt die Lampe.



nicht sterilen trat alsbald Rötung und Gasbildung oder eins von beiden auf. Es wurden außerdem von jedem U-Röhrchen, auch von den blau gebliebenen, nach 48 Stunden Proben entnommen und auf Agarplatten gestrichen. Erst wenn diese Platten nach 24 stündigem Aufenthalt bei 37° steril blieben, wurde die völlige Sterilisierung auch der Probe von 10 ccm durch ultraviolette Strahlen angenommen. Der Colistamm, welcher zur Verunreinigung benutzt war, hatte sämtliche Eigenschaften eines typischen Coli. Aus den Gärungsröhrchen wurden jedesmal, falls sie nach 48 Stunden Rötung und Gasbildung zeigten, die Gasbildner herausgezüchtet, und das fragliche Bacterium coli durch seine Indolbildung, Milchgerinnung, Verhalten im Neutralrotagar, Barsinkow-Trauben- und Milchzucker, sowie auf der Endoplatte als solches identifiziert. Bei dem letzten Versuch gelang trotz hoher Stromspannung die Sterilisierung des Wassers nur in der Menge von 1 ccm, während die Probe von 10 ccm nur einmal steril blieb; ob der Grund hierfür in der hohen Keimzahl von 34560 Colikeimen im Kubikzentimeter zu suchen ist, oder ob es daran gelegen hat, daß die Lampe bereits irgend einen Defekt hatte, vermag ich mit Sicherheit nicht zu entscheiden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es mit Hilfe der ultravioletten Strahlen möglich ist, klares, aber an Colikeimen sehr reiches Wasser völlig steril zu machen.

In der Literatur gehen die Resultate der Sterilisation bei klarem, aber künstlich bakteriell infiziertem Wasser teilweise recht erheblich auseinander. Wenn auch die meisten Untersucher schließlich steriles Wasser erzielt haben, so sind die Versuche doch nicht stets mit der nötigen Regelmäßigkeit von gutem Erfolg begleitet gewesen, was wohl der Hauptsache nach auf die Verschiedenheit der benutzten Apparate, die Unbeständigkeit und Empfindlichkeit der Quarzlampen selbst zurückzuführen sein mag.

Schwarz und Aumann konnten zunächst niemals steriles Wasser erzielen, sondern nur Keimverminderung, die sich im günstigsten Falle von 200000 Prodigiosuskeimen im Kubikzentimeter auf 7 belief, im ungünstigsten von 80000 auf 69 Colibakterien. Auch wenn die gelieferte Wassermenge auf die Hälfte reduziert wurde, war nur in der Minderzahl der Versuche keimfreies Wasser zu erhalten. Die Dauer der Bestrahlung, die Bewegung des zu behandelnden Wassers und die Keimzahl sind dabei die ausschlaggebenden Faktoren. Nach Schwarz und Aumann darf letztere nicht über 5000 im Kubikzentimeter steigen, wenn die Sterilisierung eine absolut sichere sein soll. Sporenbildner mit einer Resistenz von $^1/_2$ Stunde gegen strömenden Wasserdampf werden erst nach 30 Sekunden langer Bestrahlung abgetötet; solche, die den Dampf $1^1/_2$ Stunden lang vertragen, werden in dieser Zeit nicht mehr sicher vernichtet.

Nach Erlwein ging bei seinen Versuchen mit einem Gemisch aus filtriertem Spreewasser und Charlottenburger Leitungswasser die Keimzahl von 270 auf 0 zurück, in anderen Versuchen hatte er nur eine Keimverminderung von 5000 auf 400 oder von 10000 auf 45 zu verzeichnen.

Grimm und Weldert sterilisierten klares Leitungswasser mit einem Keimgehalt unter 100 in einer Menge von 0·55 cbm pro Stunde mit Sicherheit; enthielt das Wasser viel Wasserbakterien (160000 pro Kubikzentimeter), so konnten nur noch 0·45 cbm in der Stunde keimfrei gemacht werden und ebensoviel, wenn in 1 ccm sich 67000 bis 187000 Colikeime befanden.

Die sichere Abtötung des Bacterium coli ergab sich auch aus den Versuchen verschiedener französischer Autoren wie Nogier, v. Recklinghausen und Courmont, selbst wenn sie große Mengen des bestrahlten Wassers (bis zu 2 Liter) auf Coli untersuchten. Die pathogenen Mikroorganismen wie die Erreger der Cholera, der Ruhr, des Typhus, ja selbst sporenhaltige Mikroben unterliegen nach Miquel, Roux, Bujwid, Glaser u. a. ebenfalls leicht der Wirkung ultravioletter Strahlen.

Bei all diesen Versuchen handelte es sich immer nur um nicht getrübtes, klares Wasser, das außer Bakterien keinerlei Beimengungen enthielt. Um nun die Wirkung der ultravioletten Strahlen auch Trübungen gegenüber kennen zu lernen, wurde in der Weise verfahren, daß in die Glasflaschen einmal Bakterienaufschwemmungen, außerdem aber noch gewisse Mengen steriler Milch hinzugefügt wurden. Der Trübungsgrad, welchen das Wasser im Sterilisationsgefäß haben mußte, wurde am Auslauf gemessen mit Hilfe der U. S. Geological Survey Standard Turbidity Scale. Es wurde absichtlich sterile Milch gewählt, um dadurch die sonst in der Milch vorhandenen Sporenbildner auszuschalten, welche die Resultate zu verschlechtern imstande gewesen wären. Zur Feststellung des Trübungsgrades wurden etwa 20 Liter des zu messenden Wassers in einen großen Glaszylinder aufgefangen; dadurch, daß bei allen Messungen derselbe Glaszylinder benutzt wurde, dieselbe Tageszeit und derselbe Ort gewählt wurde, wurden nach Möglichkeit alle die Fehler ausgeschaltet, welche bei der immerhin etwas rohen Methode unterlaufen mußten. Tabelle III gibt Aufschluß über die Erfolge der Sterilisierungsversuche eines mit Milch getrübten und bakteriell verunreinigten Wassers.

Trübungen setzen den Desinfektionserfolg der ultravioletten Strahlen ganz erheblich herab, da kolloide Stoffe im klaren Wasser nicht vorhanden sein dürfen, weil durch sie die chemischen Strahlen absorbiert und dadurch unwirksam gemacht werden. Wurden Pepton oder Bouillon dem Wasser zugefügt, so erzielten Roux, Courmont und Nogier u. a. nie-



Tabelle III.

Trübung nicht meßbar.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
AI[1]	0·1	378 400	—	—
A_{5}	0·1	1 400	50	4·2
A_{10}	0·5	8	65	3·8
A_{15}	0·5	4	70	3·7
A_{20}	1·0	4	75	3·6
A_{30}	1·0	1	85	3·4
A_{40}	1·0	2	85	3·4
AII	0·1	278 200	—	—

Trübungsgrad 8.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
BI	0·1	220 000	—	—
B_{5}	0·1	14 080	50	4·0
B_{10}	0·5	84	60	3·7
B_{15}	0·5	4	70	3·6
B_{20}	1·0	5	75	3·6
B_{30}	1·0	5	90	3·6
B_{40}	1·0	9	90	3·6
BII	0·1	198 200	—	—

Trübungsgrad 19.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
CI	0·1	239 520	—	—
C_{5}	0·5	47 904	30	4·4
C_{10}	0·5	10 976	40	4·4
C_{15}	1·0	72	60	4·3
C_{20}	1·0	19	65	4·2
C_{30}	1·0	12	110	3·5
C_{40}	1·0	5	75	4·0
CII	0·1	228 960	—	—

Trübungsgrad 55—60.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
DI	0·1	244 464	—	—
D_{5}	0·5	5 760	30	4·6
D_{10}	0·5	4 284	45	4·4
D_{15}	1·0	1	70	4·2
D_{20}	1·0	2	75	4·2
D_{30}	1·0	3	80–90	4·0
D_{40}	1·0	1	80–100	4·0
DII	0·1	186 240	—	—

Trübungsgrad 120.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
EI	0·1	374 400	—	—
E_{5}	0·5	71 680	30	4·5
E_{10}	0·5	23 040	45	4·4
E_{15}	1·0	1 160	60	4·5
E_{20}	1·0	1 060	70	4·2
E_{30}	1·0	60	80	4·0
E_{40}	1·0	90	80–100	4·0
EII	0·1	301 920	—	—

Trübungsgrad 250.

Röhrchen	Probemenge ccm	Keimzahl pro ccm nach 48 Std.	Volt	Ampère
FI	0·1	237 000	—	—
F_{5}	0·1	153 000	35	4·5
F_{10}	0·5	24 480	45	4·2
F_{15}	0·5	4 048	65	4·2
F_{20}	1·0	1 020	80	3·6
F_{30}	1·0	980	90–100	3·2
F_{40}	1·0	250	75–150	3·8
FII	0·1	224 000	—	—

[1] Siehe Fußnote bei Tabelle I.

mals Sterilität, ebensowenig gelang es ihnen, Toxine, die in Bouillon enthalten waren, zu zerstören, während dieselben in wässeriger Verdünnung von den ultravioletten Strahlen leicht und rasch vernichtet wurden. Zur Zerstörung des Tuberkulins war selbst in dünner Schicht von 2 bis 3 ^{mm} und bei andauerndem Schütteln eine Bestrahlung von mindestens 15 Minuten erforderlich.

Enthielten Wässer Tontrübungen auch nur ganz geringen Grades, so passierten nach Grimm und Weldert stets einige Bakterien den Apparat, selbst wenn die Wassermenge erheblich verringert wurde, so daß ihnen eine Erzeugung sicher sterilen tongetrübten Wassers für praktische Zwecke als ausgeschlossen erschien.

Wurde von denselben Autoren Wasser mit Torfauszügen in Farbengraden gefärbt, wie sie in der Natur vorkommen, so wurde die Wirkung der ultravioletten Strahlen bei einem Kaliumpermanganatverbrauch von 85 bis 100 ^{mg} pro Liter so stark abgeschwächt, daß die Resultate unbrauchbar waren; dabei bildeten sich in solchen Torfwässern nach einer Bestrahlung von 30 Minuten Spuren von Salpetersäure. Glaser empfiehlt bei huminhaltigen Wässern vor der Sterilisierung mit ultravioletten Strahlen eine chemische Fällung durch Aluminiumsulfat mit nachfolgender Filtration.

Versuche, Milch durch ultraviolette Strahlen zu sterilisieren, machte Billon-Daguerre, indem er Milch über eine etwas geneigte Spiegelscheibe laufen ließ und darüber eine Bogenlampe aufhing, deren Elektroden ultraviolette Strahlen aussandten. Das Maximum der bakteriziden Kraft erreichte er, wenn er das Licht durch ein Prisma zerlegte.

Mit Hilfe der Quarzquecksilberlampe versuchten Grimm und Weldert Wasser zu sterilisieren, das sie durch Milchzusatz getrübt hatten. Nach ihren Angaben hatten ganz geringe Grade milchiger Trübung so gut wie keine desinfektionshemmende Wirkung, dagegen war bei stärkeren Trübungen der Hinderungseffekt ein sehr deutlicher.

Im Gegensatz dazu ist Henri und Stodel angeblich die Sterilisierung von Milch gelungen.

Aus meinen Versuchsreihen geht hervor, daß auch bei stärkeren Milchtrübungen stets eine erhebliche Verminderung der Colikeime wahrzunehmen ist, daß aber andererseits auch bei ganz geringen Trübungsgraden es nicht gelingt, selbst eine Wasserprobe von nur 1 ^{ccm} völlig keimfrei zu machen. Je stärker die Trübung war, um so größer war auch die Zahl der noch am Leben gebliebenen Keime pro Kubikzentimeter. Die Stromstärke erreichte dabei nach 20 Minuten fast immer die vorgeschriebene Höhe von 70 bis 75 Volt.



IV. Schwierigkeiten im Betrieb der Quarzquecksilberlampen.

Ich hatte eingangs erwähnt, daß meine Versuche in sehr unangenehmer Weise zu leiden hatten durch Verzögerungen, welche sich aus dem Nichtfunktionieren der Quarzlampen ergaben, und will auf diesen wichtigen Punkt mit einigen Worten eingehen.

Abgesehen von der sehr schwierigen Herstellungsweise der Quarzlampen, welches ja Sache der Technik ist, wird ihre Empfindlichkeit und leichte Zerbrechlichkeit, das plötzliche Versagen aus unaufgeklärten oder nicht leicht übersehbaren Gründen von verschiedenen Seiten hervorgehoben. Diese Umstände sowie die schwierige Handhabung im Betrieb veranlaßten Erlwein, sogar nach Ersatzleuchtkörpern zu suchen, die zwar auch reich an ultravioletten Strahlen waren, aber deren Haltbarkeit eine etwas größere sein mußte; von diesem Gesichtspunkt aus stellte er z. B. Versuche mit Bogenlampen an, deren Elektroden mit Salzen von Metallen getränkt waren.

Bujwid hebt ebenfalls die Empfindlichkeit der Quarzröhren hervor; dasselbe tun in eingehender Weise Schwarz und Aumann, deren Erfahrungen sich in vielen Punkten mit den meinigen decken.

Die Außenfläche der Quarzlampen blank und klar zu erhalten, erwies sich fast als unmöglich, wodurch die Durchlässigkeit für ultraviolette Strahlen sicherlich in nicht unbeträchtlichem Maße verringert werden mußte. Es wurde selbstverständlich auf das peinlichste vermieden, den leuchtenden Quarzkörper mit den Fingern zu berühren, Staubteilchen wurden vor jedem Versuch mit einem weichen, sauberen Läppchen entfernt. Da ich auch der Ansicht war, daß Niederschläge am Quarzmantel sich bilden konnten, wenn die erhitzte Lampe über dem Wasserbehälter sich abkühlen mußte, so nahm ich die Kuppel nach jedem Versuch mitsamt der Lampe ab und brachte sie an einen trockenen, staubfreien Ort, um sie dort abkühlen zu lassen, aber auch dann ließen sich Beschläge am Quarzmantel nicht gänzlich vermeiden.

Das Anzünden der Lampe mittels der Kippvorrichtung ging, wenn nicht sofort beim ersten Versuch, so doch bei wiederholtem Neigen der Lampe meist glatt von statten. Es kam öfters vor, daß die Lampe sofort nach dem ersten Aufflackern wieder verlosch und nach mehrerem nur sekundenlangem Brennen erst dauernd weiterleuchtete. Flackern und Unsicherheit des Lichtes, starke Stromschwankungen wurden häufig beobachtet, es gab plötzlich Ausschläge von 70 auf 150 Volt!, ebenso häufig ein plötzliches Verlöschen der Lampe nach verschieden langer Brenndauer, bald am Anfang, bald in der Mitte, bald gegen Ende des Versuches, obwohl an der Schaltvorrichtung und am Widerstand nichts geändert wurde.



Was die Brenndauer der Lampe anbetrifft, so wird von verschiedenen Seiten hervorgehoben und auch Deelemann scheint dem zuzustimmen: „Theoretisch ist die Lebensdauer der Quarzlampe unbegrenzt“; gewiß, theoretisch erscheint manches möglich, was sich in der Praxis später nur unvollkommen bewährt; ich muß sagen, daß die Quarzlampen, welche ich benutzt habe, es waren deren acht, diesen Satz in praxi nicht bewahrheitet haben. Man könnte sagen, daß die Ursache hierfür vielleicht in einer nicht ganz exakten Stromregulierung gelegen habe; aber ich muß antworten, daß ich mich stets bemüht habe, den hierfür gegebenen Vorschriften voll zu genügen, zumal mir auch erfahrenes Fachpersonal der Firma Carl Zeiss zur Verfügung stand. Die erste Lampe erlosch schon nach etwa $4^1/_2$stündiger Brenndauer aus unaufgeklärten Gründen und war trotz eifrigsten Bemühens nicht mehr zum Leuchten zu bringen; dabei war die Stromstärke plötzlich auf 6 Ampère 80 Volt gestiegen. Dasselbe Schicksal ereilte die zweite Lampe, obwohl bei dieser die Stromstärke noch geringer war.

Das Einsenden solcher defekt gewordener Brenner war mit erheblichen Zeitverlusten verbunden, da die Reparatur jedesmal mehrere Wochen in Anspruch nahm, und es sogar vorkam, daß die Lampe auf dem Rückwege von Paris nach Jena gelitten hatte und in verletztem Zustande hier ankam, woraus eine nochmalige Einsendung und somit ein doppelter Zeitverlust resultierte.

Die dritte Lampe begann nach einer 10stündigen Brenndauer ungleichmäßig zu leuchten, das Voltmeter zeigte Ausschläge von 75 auf 150 Volt, so daß die mit ihr erzielten schlechteren Sterilisierungsresultate zum größten Teil wohl auf ein Defektsein der Lampe geschoben werden mußten. Diese Vermutung erwies sich denn auch als richtig, die Lampe vermochte in einem eingeschobenen Kontrollversuch nicht mehr die Leistung zu zeitigen, die sie beim ersten Versuch gezeitigt hatte; daher war eine Reparatur erforderlich, zumal außerdem der Quarzmantel einen recht starken Beschlag aufwies.

Die vierte Lampe konnte von vorneherein nicht benutzt werden, weil durch einen kaum sichtbaren Spalt oder durch die Elektrodenkittung Luft in das Innere eingedrungen war.

Die fünfte zeigte bei ihrer Rückkehr aus der Fabrik einen so starken Belag, daß ihre Verwendung ausgeschlossen erschien; ein Versuch bestätigte diese Ansicht.

Die Lampe Nr. 6 brannte bei den ersten Versuchen sehr hell und gleichmäßig, die Stromstärke betrug nach 20 Minuten 80 Volt und 3·4 Ampère, jedoch begann der Brenner bald häufig zu flackern und zu

verlöschen, dementsprechend waren die späteren Sterilisationsversuche mit ihm auch unbefriedigende.

Der 7. Brenner funktionierte zunächst bei einem Stromverbrauch von 75 bis 85 Volt und 3·5 Ampère ganz gut, ließ aber nach 20 bis 25 stündiger Inanspruchnahme so in seinen Leistungen nach, daß er ausgeschaltet und repariert werden mußte.

Die 8. und letzte Quecksilberlampe, welche bei den hohen Stromstärken (s. Tabelle I und II) sehr gute Sterilisationserfolge aufwies, zersprang nach etwa 4 stündiger Brenndauer gänzlich und war vernichtet.

Eine 9. Lampe war auf dem Transport beschädigt und in zerbrochenem Zustande bereits hier eingetroffen.

Keine der Lampen wurde am Tage länger als $2^1/_2$ Stunden, dazu noch mit Unterbrechungen, in Anspruch genommen, meist brannte sie täglich nur während eines Versuches von 40 Minuten Dauer.

Auch das emaillierte Sterilisationsgefäß hatte seine Mängel insofern, als sich die Emaille als nicht haltbar erwies; es bildeten sich an der Innenfläche Stellen, die rauhe Flächen darboten, an die sich mit Vorliebe Niederschläge aus dem an und für sich klaren, aber harten (21·8 deutsche Härtegrade Gesamthärte) Wasser festsetzten. Außerdem entstanden an den schwer zugänglichen Ritzen im Innern des Apparates Rostflecke, die natürlich bei jedem Versuch erst entfernt werden mußten. Es rosteten ferner die Eisenstäbe in der Kuppel des Apparates, an denen die Lampe hing, und die zur Kippvorrichtung dienten, in so erheblichem Maße, daß die Roststücke auf die Lampe fielen und auf der Quarzoberfläche Flecke zu machen imstande waren.

Abgesehen von diesen Mängeln, welche bei dem Verfahren der Wassersterilisation mittels ultravioletter Strahlen deutlich zutage traten, fehlte es dem Westinghouse-Sterilisator für den Hausgebrauch auch an geeigneten Vorsichtsmaßregeln, wodurch beim Versagen der Lampe auch unbedingt die Wasserproduktion aufhören mußte, ähnlich wie solche beim Typ C_3 für den Großbetrieb bereits vorgesehen sind. Der Apparat muß ein in jeder Beziehung gut funktionierender sein, eine absolute Sicherheit bezüglich seiner Leistung gewähren, und seine Bedienung muß eine möglichst einfache sein, wenn man mit gutem Gewissen ihn für die Praxis empfehlen soll.

Zu einem ähnlichen Resultat über denselben Apparat gelangen nach eingehenden Versuchen Schwarz und Aumann; sie sagen: „Die Einführung solcher Quarzlampen in Anstalten, für die steriles Wasser erforderlich ist, wäre zu erwägen; allerdings ist die Sterilisierung des Wassers mit ultraviolettem Licht nicht „sicherer“ als andere erprobte Verfahren (Kochen, Erhitzen). Daher kann die Einführung dieser Haus-



apparate als Ersatz für andere Apparate nicht anempfohlen werden." Diesen Ausführungen von Schwarz und Aumann kann ich nur voll beipflichten.

Um noch kurz die Kostenfrage zu streifen, so berechnen Schwarz und Aumann die Herstellung 1 cbm sterilen Wassers mittels des Westinghouse-Sterilisators Typ B_2 auf 12·8 Pfg., dazu kommen dann noch die Anschaffungskosten des Brenners, des Widerstandes, die Ersatzgebühren, die Personalkosten, so daß es nicht zu hoch gegriffen scheint, wenn Grimm und Weldert die reinen Betriebskosten zur Herstellung 1 cbm sterilen Wassers auf 32 Pfg. veranschlagen, wobei sich diese Summe zu $^2/_5$ auf die Apparatur und zu $^3/_5$ auf die Kraft verteilen.

Demnach erscheint das Verfahren viel zu teuer, um mit den anderen Wasserversorgungsmethoden in Konkurrenz treten zu können.

Trotzdem hat man besonders auf die Empfehlungen französischer Autoren hin sich veranlaßt gefühlt, die Wassersterilisation mittels ultravioletter Strahlen in den Großbetrieb hauptsächlich in Frankreich einzuführen.

Die erste Vorbedingung ist zunächst die Herstellung eines absolut klaren Rohwassers. An Stelle der dazu benutzten zerbrechlichen und in ihren Leistungen wenig konstanten Berkefeldfilter bringen Schwarz und Aumann Sukrofilter in Vorschlag; v. Recklinghausen hält vorherige Klärung durch eine Grobfiltrier- und Vorfiltrieranlage, System Puech-Chabal, für empfehlenswert.

In Marseille arbeitete ein Apparat nach Henri, Heilbronner und v. Recklinghausen; die Lampe ist nicht eingetaucht und leistet 200 cbm steriles Wasser pro Tag nach den Angaben von Courmont. Der Keimgehalt des Filterabflusses, der nur 22 bis 24 Keime pro Kubikzentimeter aufwies, wurde durch die Bestrahlung auf 1 bis 3 Keime reduziert. Erlwein berechnet, daß in Marseille bei gleich gutem bakteriologischen Effekt die Behandlung des gesamten Wassers der Stadt Marseille (140000 cbm pro Tag) bei Anwendung der Ultraviolettmethode eine Anlage von 540 K.W. (700 Lampen) und bei der Ozonisierung eine solche von 100 bis 109 K.W. erfordern würde. Er hält das Ozonverfahren für besser ausgebildet, sicherer im Betrieb und auch billiger.

In Choisy-le-Roi bei Paris befindet sich eine Anlage mit Lampen vom Typ Nogier in der Anzahl von 3 bis 6; ihre Leistung beträgt 2000 bis 3000 cbm pro Tag, die Mikroben werden dabei um 99 Prozent reduziert.

In Maromme-les-Rouen, wo das Wasser ebenfalls mittels ultravioletter Strahlen sterilisiert wird, wird die Westinghouse-Lampe zu 220 Volt



$3^1/_2$ Ampère benutzt; die Filtration geschieht durch zwei Vorfilter vom System Puech-Chabal; nach der Filterpassage ist das Wasser von der Mehrzahl der Keime befreit und fast immer von Coli, wie dortige Untersuchungen ergeben haben, die in der École Médecine et de Pharmacie de Rouen durch M. Guebert vorgenommen worden sind. Nach der Behandlung mit ultravioletten Strahlen ist das Wasser „bactériologiquement stérile."

Ich bin der Ansicht, daß sowohl in Marseille wie auch in Maromme-les-Rouen die Hauptarbeit bei der Wassersterilisation die Vorfilter und nicht die Quarzlampen geleistet haben.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß es möglich ist, durch ultraviolette Strahlen klares, keimreiches Wasser keimfrei zu machen, jedoch muß die Technik Verbesserungen erfinden, durch welche die noch bestehenden, nicht unerheblichen Schwierigkeiten im Betrieb sicher ausgeschaltet werden, so daß die Methode auch für die große Praxis mit ruhigem Gewissen empfohlen werden kann.

Die Erfahrungen, welche man bisher im Großbetrieb mit der Quarzlampe gemacht hat, sind zu wenig umfangreich und zu wenig beweisend. Ich kann infolgedessen auch nicht Deelemann zustimmen, der einen fahrbaren Trinkwasserbereiter, bei dem mittels ultravioletter Strahlen die Sterilisierung vor sich geht, für die Truppen im Felde vorgeschlagen hat, weil die Betriebssicherheit des ganzen Verfahrens noch zu wenig gewährleistet ist; der Zeitpunkt, einen solchen Apparat einzuführen, dürfte mit Sicherheit wohl zu erwarten sein, wenn auch allerdings etwas später. Gute Wasserversorgung im Felde ist eins der Hauptmomente für die Schlagfertigkeit des Heeres, und wenn es den Japanern im letzten Kriege gelungen ist, den Zugang an ansteckenden Krankheiten auf 1·96 Prozent herabzudrücken, so lag das nicht zum wenigsten an der gut gehandhabten Hygiene bezüglich ihrer Trinkwasserversorgung, und nicht mit Unrecht betont General Oku: „Die beste Waffe in unserem Feldzuge war nicht das Muratagewehr, sondern das Mikroskop."

Zusammenfassung.

1. Mittels ultravioletter Strahlen, erzeugt durch eine Quarzquecksilberdampflampe, gelingt es, Leitungswasser und durch Coli stark verunreinigtes Wasser in bakteriologischem Sinne vollkommen zu sterilisieren unter der Voraussetzung, daß das Rohwasser klar ist und keinerlei Beimengungen enthält.



2. Bei milchig getrübtem Wasser, selbst wenn die Trübung so gering ist, daß sie mittels der U. S. Geological Survey Standard Turbidity Scale nicht meßbar ist, ist eine vollkommene Sterilisierung nicht zu erreichen, sondern nur eine Keimverminderung.

3. Die Keimverminderung bei milchig getrübtem Wasser wird um so geringer, je stärker der Trübungsgrad zunimmt.

4. Die Quarzquecksilberdampflampen sind sehr empfindlich gegen äußere Einflüsse, in ihrem Betrieb sehr schwer zu handhaben und ihre Brenndauer eine relativ kurze.

5. Die Sterilisierung von Trinkwasser durch sogenannte Hausapparate ist möglich, die Sicherheit aber, daß nur steriles Wasser geliefert wird, ist keine absolute.

6. Die bisherigen Erfahrungen, welche man mit der Wassersterilisation in Großbetrieben gemacht hat, sind noch zu wenig zahlreich, die Resultate nicht besser, als die anderer Methoden und der Betrieb sehr kostspielig.

7. Es ist zurzeit nicht angängig, die Truppen im Felde allein auf Trinkwasserbereiter durch ultraviolette Strahlen anzuweisen.

8. Es ist Sache der Technik, die Schwierigkeiten der an und für sich guten Methode zu beseitigen, damit sie Allgemeingut werden kann.

Literatur-Verzeichnis.

1. Axmann, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1905. S. 872.
2. Derselbe, *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. S. 1723.
3. Derselbe, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. S. 583.
4. G. Bach, *Ebenda.* 1911. S. 401.
5. Derselbe, *Ebenda.* 1911. S. 1990
6. Bertarelli, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Ref. Bd. L. S. 705.
7. A. Bieber, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. S. 645.
8. Billon-Daguerre, *La semaine médicale.* 1909. p. 115.
9. Birch-Hirschfeld, Graefes *Archiv.* Bd. LVIII. S. 469.
10. Bordier, *La semaine médicale.* 1910. p. 417.
11. Derselbe, *Lyon méd.* 1910. T. CXIV. Nr. 24 u. 25.
12. C. Bujwid, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1911. S. 853.
13. Cernovodeanu et V. Henri, *La semaine médicale.* 1909. p. 584.
14. Cernovodeanu, Henri et Baroni, *Compt. rend. Acad. des Sciences.* 1910. T. CLI. p. 724.



15. Courmont, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1911. S. 675.
16. Courmont et Nogier, *La semaine médicale.* 1909. p. 114.
17. Dieselben, *Ebenda.* 1909. p. 384.
18. Deelemann, *Deutsche militärärztl. Zeitschrift.* 1910. S. 409.
19. *Eau et Hygiène.* 1911. p. 31.
20. Erlwein, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1911. Nr. 38.
21. Glaser, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1911. Nr. 32.
22. Grimm u. Weldert, *Mitteil. a. d. Königl. Prüfungsanstalt f. Wasservers. u. Abwässerbes.* Hft. 14. S. 85.
23. Henri, *Compt. rend. de la Société de biol.* 1911. Nr. 1. p. 7.
24. Henri, Heilbronner et v. Recklinghausen, *Compt. rend. Acad. des Sciences.* 1910. T. CLI. p. 677.
25. Henri et Stodel, *La presse méd.* 1910. p. 27.
26. Hertel, *Zeitschrift f. allgem. Physiologie.* Bd. V. S. 95.
27. Derselbe, *Ebenda.* Bd. V. S. 535.
28. Derselbe, *Zeitschrift f. physikal. u. diätetische Therapie.* Bd. X. S. 1.
29. Keller, *Inaugural-Dissertation.* Dessau 1905.
30. Kruss, *Inaugural-Dissertation.* Leipzig 1905.
31. Marmier, *Bulletin de l'Institut Pasteur.* 1911. Nr. 21.
32. Nogier, *Lyon méd.* 1910. Nr. 2. p. 73.
33. v. Recklinghausen, *Gesundheitsingenieur.* 1911. S. 166.
34. Derselbe, *La technique sanitaire.* 1911. p. 32.
35. Roux, *Helios.* Février 1910.
36. O. Schott, *Mitteilungen aus dem Glaswerk Schott & Gen.* Jena.
37. Schwarz u. Aumann, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIX. S. 1.
38. Dieselben, *Ebenda.* Bd. LXIX. S. 68.
39. Staerkle, *Archiv f. Augenheilkunde.* Bd. L. S. 121.
40. Sterilisation von Trinkwasser durch ultraviolette Strahlen. *Engineer,* 16. Juni 1911. Ref. *Gesundheit.* 1911. S. 751.
41. Stern u. Hesse, *Münchener med. Wochenschrift.* 1907. S. 318.
42. Versuche über Trinkwasser-Sterilisation und -Reinigung in Marseille. *Gesundheit.* 1912. S. 117.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg.]
(Direktor: Prof. Dr. W. Kruse.)

Über die Bakterizidie von Leukozytenstoffen, mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse am Auge.

Von

Dr. **W. Meisner,**
Privatdozent für Augenheilkunde, Assistent der Universitäts-Augenklinik in Berlin, früher in Königsberg.

Die Tatsache, daß im tierischen Organismus an dem Orte einer Entzündung bald eine beträchtliche Ansammlung von Leukozyten stattfindet, mußte schon früh den Gedanken wachrufen, daß der Körper in den weißen Blutkörperchen Zellen besitzt, die diesen Prozeß in einem für ihn günstigen Sinne zu beeinflussen vermögen. Ja man hielt das Pus bonum et laudabile für einen notwendigen Faktor bei der Heilung einer jeden Wunde. Später, als man erkannt hatte, daß Entzündung und Eiterung eine Verwicklung des normalen Heilungsvorganges darstellen und in den weitaus meisten Fällen durch Mikroorganismen bedingt sind, deren Vernichtung zur Gesundung des Körpers erforderlich ist, lag es nahe, den Leukozyten diese Aufgabe zuzuweisen. Von vornherein lagen zwei Möglichkeiten vor, in denen diese zu lösen war. Die eine zuerst von Metschnikoff[1] erkannte und von ihm als einzige Art der Immunität hingestellte ist die, daß die Leukozyten die Bakterien in sich aufnehmen und verdauen, die Phagozytose. Daß sie gegen gewisse Mikroorganismen, hauptsächlich Kokken, vom Körper als sicherste Waffe angewandt wird, steht wohl heute fest. Man kann eine derartige Tätigkeit der weißen Blutkörperchen nicht nur im Reagensglase beweisen, sondern findet Bilder, die dafür sprechen, auch im natürlichen Verlaufe einer Infektionskrankheit, z. B. bei Pneumonie und Ulcus



serpens. Im folgenden soll uns diese Theorie und die sich an sie anschließende Lehre von den Opsoninen und den Bakteriotropinen nicht weiter beschäftigen.

Eine zweite Möglichkeit war die, daß die Leukozyten bakterienfeindliche Stoffe abgeben, die ähnlich den Alexinen des Serums bakterizid wirken. Daß solche in ihrem Innern vorkommen, wird durch die Tatsache der Phagozytose selbst ja bewiesen. Über ihr Vorkommen bzw. ihre Natur, ihre Selbständigkeit gegenüber den bekannten bakteriolytischen Substanzen des Serums ist viel gestritten worden.

Metschnikoff (1 a) hat behauptet, daß das Alexin des Blutserums und der Exsudatflüssigkeit ein Stoff der Leukozyten wäre, der aber im Körper nicht frei würde und daher jeder praktischen Bedeutung entbehrte. Erst im extravaskulären Blute träte es infolge des Gerinnens aus ihnen aus und mischte sich dem Serum bei, wodurch dieses bakterizide Eigenschaften gewänne. Diese Herkunft des Alexins bzw. des Komplementes, des eigentlich wirksamen Serumbestandteiles aus den Leukozyten wurde auch von einer Reihe anderer Forscher angenommen (Hankin, Denys, Buchner, Hahn [2], Levaditi u. a.). Nach diesen soll es auch im Körper selbst entweder von lebenden weißen Blutkörperchen sezerniert oder durch Zerfall zugrunde gehender — deren es ja stets im Organismus zahlreiche gibt — frei werden. Andere Forscher freilich, z. B. R. Pfeiffer (3) und seine Schüler, bezweifeln den Zusammenhang zwischen Leukozyten und Alexin und vermuten seine Quelle eher in anderen Körperzellen, vielleicht den Endothelien der Gefäße und der großen Körperhöhlen.

Die weiteren Forschungen führten aber, ganz abgesehen von der Frage nach der Herkunft des Alexins, dazu, den Leukozyten jedenfalls bakterizide Stoffe zu vindizieren. Über ihr Vorkommen und ihre Eigenschaften freilich finden sich noch sehr widersprechende Angaben. Auch meine Arbeit galt der Erforschung dieser Verhältnisse.

Wenn wir nun zunächst festzustellen suchen, was bis jetzt von ihnen bekannt ist, so finden wir folgendes:

Die ältesten hierher gehörenden Untersuchungen sind die bereits erwähnten von Hankin (vgl. Hahn [2]). Dieser fand nach Zusatz von Blutegelextrakt zu Kaninchenblut sowohl innerhalb wie außerhalb des Körpers ein Verschwinden der Granula in pseudoeosinophilen Leukozyten und eine parallele Steigerung der Bakterizidie des Serums. Denys (vgl. Hahn [2]) konnte durch Vermehrung oder Verminderung des Gehaltes an Leukozyten die abtötende Wirkung von Exsudaten erhöhen und herabsetzen. Eine weitere Förderung erfuhren diese Forschungen durch Buchner (4). Er gab eine Methode zur Gewinnung zahlreicher Leukozyten an, die in den späteren Arbeiten, auch von mir, meist benutzt ist. Sie besteht darin, daß einem Tier (meist Kaninchen, Meerschweinchen, Hund) eine Lösung steriler Aleuronatabkochung intrapleural oder intraperitoneal injiziert wird. Tötet man das



Tier 12 bis 18 Stunden später, so findet man in Brust- oder Bauchhöhle stets eine größere Ansammlung lebender Leukozyten, die zu den Versuchen benutzt werden können. Buchner schwemmte sie in einer Flüssigkeit, z. B. physiologischer Kochsalzlösung oder Serum auf und ließ sie mehrmals in einem Eiskochsalzgemisch gefrieren und wieder auftauen. Dadurch werden die Leukozyten in gründlicher Weise zerstört und ihre bakteriziden Substanzen sollen frei werden. Buchner fand nun, daß leukozytenreiche Exsudate von Hunden und Kaninchen gegen Bact. coli und Typhus stärker bakterizid waren als Serum oder defibriniertes Blut derselben Tiere, und daß auch die Wirkung der genannten Flüssigkeiten durch Zusatz von Leukozyten erhöht werden könnte. Hahn (5) in Buchners Laboratorium setzte diese vergleichenden Versuche fort. Er betont aber auch schon, daß es schwierig sei, zu eindeutigen Resultaten zu kommen. „Hierfür ist in erster Linie die betreffende Bakterienstammkultur, dann aber auch die Zahl der ausgesäten Keime, maßgebend. Nicht mit jeder Typhuskultur z. B. gelingt es, überzeugende Ergebnisse zu erlangen und es hat vieler vergeblichen Versuche bedurft, ehe die für jede Bakterienart besonderen Bedingungen, welche für sprechende Resultate Gewähr leisten, festgestellt wurden.“ Er konstatiert dann eine abtötende Wirkung der Exsudate mit aktivem Serum gemischt auf Typhus und Staphylococcus pyogenes aureus, die die des Serums weit übertrifft, aber wie jene durch Erhitzung auf 55° aufgehoben wird. Diese Wirkung wird auf einen erhöhten Gehalt an labilen bakteriziden Stoffen zurückgeführt. Auch Leukozytenextrakt allein ohne Serumzusatz wirke ähnlich. Reaktivierung von inaktiviertem Serum durch Leukozytenextrakte sei nicht möglich. Auf Cholerabazillen wirke hingegen das Serum kräftiger, was darauf beruhe, daß es ganz abgesehen von der Wirkung der Alexine kein günstiger Nährboden für diesen Bacillus sei. Auch mit lebenden Leukozyten in nicht geronnenem Blute hat Hahn ähnliche Ergebnisse erzielt, so daß er zu dem Schlusse kommt, daß die bakterizide Wirkung des Blutes auf einem Sekretionsprodukt der Leukozyten beruhe, und daß in ihnen wenn nicht die einzige, so doch eine Quelle des Alexins gefunden sei.

In anderer Weise suchte Bail (6) wirksame Stoffe in den Leukozyten nachzuweisen. Er verwandte den Staphylococcus aureus, der nach den Untersuchungen van der Veldes ein speziell Leukozyten zerstörendes Toxin, das Leukozidin, sowohl im Tierkörper wie in der Kultur sezerniert. Wurden die Aleuronatleukozyten eines Kaninchens der Wirkung dieses Giftes ausgesetzt, so fand er „eine tötende oder mindestens hemmende Kraft auf alle untersuchten Bakterienarten“. Typhus und Cholera wurden am stärksten, Pyocyaneus weniger, Prodigiosus gar nicht abgetötet. In einer weiteren Arbeit (7) prüft er diese Leukozytenextrakte auf Thermostabilität und kommt zu dem Ergebnis, daß solche ohne Leukozidineinwirkung gewonnenen allgemein durch 55°, solche durch Leukozidineinwirkung erzielten durch 58° bis 60° gegen Coli und Cholera, durch 65° gegen Typhus inaktiviert werden; geschädigt wird aber ihre Kraft stets durch Erwärmung. Er betont dabei die Wichtigkeit kleiner Einsaaten (etwa 1000 Keime auf die Platte).

Schattenfroh (8) benutzte die Buchnersche Technik und kam dabei zu etwas abweichenden Resultaten. Er fand (am Meerschweinchen) eine



lebende Leukozyten enthaltende Flüssigkeit gegen Staphylokokken und Coli unwirksam, wirksam aber den Extrakt aus den durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederauftauen getöteten Zellen, während der Choleravibrio gerade umgekehrte Verhältnisse zeigte. Er fand ferner Kaninchenleukozytenextrakt in physiologischer Kochsalzlösung erst durch 80 bis 90° etwa inaktivierbar und wirksamer als im Exsudat, das dann auch nach Erwärmung auf 55° inaktiv wurde.

Außer durch Gefrieren gewann er Leukozytenstoffe auch durch halbstündiges Erwärmen auf 60°. Diesen bakteriziden Stoffen fehlte eine globulizide Fähigkeit. Trotz dieses Umstandes und trotz dieses Unterschiedes in der Inaktivierungstemperatur zwischen Leukozytenstoffen und Alexinen hält Schattenfroh die Leukozyten dennoch für die Spender der Abwehrstoffe des Serums. Die letztgenannte Differenz führt er auf die gegen das Serum veränderte Salzkonzentration zurück.

Mehrfach beschäftigt sich Pettersson (9) mit den Eigenschaften der Leukozytenextrakte. Auch er hat sie im großen und ganzen bakterizid und thermostabil gefunden. Am schwächsten und unzuverlässigsten erwiesen sich ihm in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen die weißen Blutkörperchen vom Meerschweinchen, kräftiger wirkten die vom Kaninchen und Hund. Auch in Tierversuchen gelang es ihm durch gleichzeitige Injektion von Leukozyten oder von Immunserum und Leukozyten in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens die Schutzkraft des Immunserums zu verstärken. Freilich wirken seiner Meinung nach die Leukozyten nicht dadurch, daß sie direkt Mikroben töten, sondern reichliches Komplement anlocken und Giftstoffe beseitigen. Diesen letzten Einwand will Weil (10) dadurch widerlegen, daß er in die Bauchhöhle gleichzeitig mit den Leukozyten und dem infizierenden Agens komplementabsorbierende Mittel einspritzt. Bail (11) hat kürzlich beschrieben, daß Leukozyten einem Serum, das nicht durch Erhitzen, sondern anderweitig (durch Zusatz toter Bazillen und Abzentrifugieren usw.) inaktiviert ist, eine kräftige bakterizide Wirkung verleihen, ferner sollen die Leukozytenstoffe auch durch tierische Aggressine nicht beeinflußt werden.

Da aus den bisherigen Versuchen hervorging, wie wechselnd die Resultate nicht nur je nach der Art der Gewinnung der Leukozytenstoffe, sondern auch nach der Tiergattung, der sie entstammen, und nach dem Mikroorganismus, gegen den sie versucht worden sind, ausfallen, prüfte Weil (12) mit mehreren Mitarbeitern ihre Wirkung auf verschiedene Bakterien (Heubacillus, Typhus, Cholera, Schweinerotlauf, Milzbrand, Staphylokokken, Streptokokken, Schweinepest). Auch er kam zu sehr verschiedenen Resultaten im einzelnen Falle, die er auch mit den klinischen Ergebnissen des Tierversuches in Einklang zu bringen sucht. Er stellt danach im großen und ganzen vier Typen der Leukozyteneinwirkung auf, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Bei ihren Forschungen über die Art der Immunität verschiedener Tiere gegen Milzbrand haben Gruber und Futaki (13) auch in den Leukozyten von Hunden, Hühnern, Kaninchen und Meerschweinchen milzbrandfeindliche thermostabile Stoffe gefunden. Besonders zu beachten ist ihr Vorkommen bei den beiden letztgenannten Tiergattungen, die einer Infektion mit Milzbrand stets erliegen! Waren diese letztgenannten Untersuchungen speziell



mit dem Erreger des Milzbrandes angestellt, so prüfte Schneider (14) in Grubers Laboratorium die Wirkung der Leukozytenstoffe gegen die anderen bekannten pathogenen Mikroorganismen:

Aleuronatleukozyten des Kaninchens werden 20 Minuten in einer 5prozent. Lösung inaktivierten Serums in den Brutschrank bei 37⁰ gestellt und dann abzentrifugiert. Die klare Flüssigkeit besitzt eine thermostabile Bakterizidie gegen alle untersuchten Keime, auch gegen solche, auf die das aktive Serum nicht wirkt. Die Leukozyten werden nicht zum Absterben gebracht, sondern können mehrmals hintereinander solche Stoffe abgeben. Hämolytisch wirken die Extrakte nicht. Diese wirksamen Stoffe, Schneider nennt sie Leukine, sind durch die oben erwähnten Eigenschaften von dem Blutalexin verschieden. Sie werden auch im Tierkörper frei, z. B. verdankt die Lymphe des Unterhautzellgewebes ihre bakteriziden thermostabilen Kräfte hauptsächlich den von den eingewanderten Leukozyten sezernierten Leukinen. Die Gefäßlymphe (des Hundes und des Menschen) stimmt dagegen hinsichtlich ihrer schützenden Eigenschaften mit dem Blutalexin überein. Die Leukozyten sind nicht die — wenigstens unmittelbaren — Lieferanten des Blutalexins. Weniger sicher als das oben geschilderte Extraktionsverfahren fand er die Buchner-Schattenfrohsche Methode.

Von weiteren Arbeiten, die dieses Gebiet noch berühren, seien die Untersuchungen von Much (15) erwähnt, der im Plasma neben bakteriziden Serumbestandteilen Stoffe fand, die auch gegen solche Mikroorganismen wirkten (Streptokokken), auf die das Serum ohne Einfluß war, und die er für leukozytären Ursprungs hielt. Dieser Befund wurde von Dold (16) für Pneumokokken bestätigt. Letzterer Autor konnte auch nach der Schneiderschen Methode bakterizide Stoffe gegen Pneumokokken aus den Leukozyten des Kaninchens extrahieren, über ihr Verhalten gegenüber höheren Temperaturen berichtet er nichts.

Ganz ablehnend sowohl gegenüber der Phagozytenlehre wie auch gegenüber den Theorien über leukozytäre Bakterizidie verhält sich Baumgarten (17). Er hat in Versuchen, wo Leukozyten einem nicht bakteriziden Serum zugesetzt wurden, keine Wirkung gesehen, wohl aber eine Minderung des Effektes bei Zusatz von Leukozyten zu einem abtötenden Serum.

Hiermit glaube ich ganz kurz das Wesentliche der früheren Untersuchungen berichtet zu haben; näheres ist in den zitierten Arbeiten bzw. in der dort angeführten Literatur nachzulesen.

Fassen wir die oft im einzelnen beträchtlich voneinander abweichenden Resultate zusammen:

Von den meisten Untersuchern sind aus den polynukleären Leukozyten Stoffe gewonnen, die in vitro eine bakterizide Wirkung ausübten. Dazu wurden als Extraktionsmittel benutzt physiologische Kochsalzlösung, Bouillon, Exsudat, Serum aktiv und inaktiv und Serumverdünnungen. Die Stoffe wurden sowohl durch Extraktion toter Leukozyten als auch aus lebenden Zellen hergestellt; je nach Tierart und Bacterium war ihre Wirkung verschieden. Oft wirksam gegen Mikroorganismen, die vom Blut nicht ab-



getötet werden, versagten sie andererseits auch gegenüber anderen Bakterien, die im Serum vernichtet wurden. Einzelne Untersucher fanden sie thermostabil, sie widerstanden Temperaturen bis zu 80°; andere berichten über Inaktivierung unter denselben Verhältnissen, die das Serum unwirksam machen. Reaktivierung von Serum, Exsudaten usw. gelang meist nicht durch Zusatz frischer Leukozyten oder Extrakte. Ebenso fehlte meist eine globulizide Fähigkeit.

Im Laboratorium von Professor Kruse wurden schon vor einigen Jahren (noch in Bonn) von ihm und Dr. Bürgers ähnliche noch nicht veröffentlichte Versuche angestellt, von denen ich die wichtigsten kurz besprechen will.

Geprüft wurde das Verhalten von Milzbrand, der auf Blutserum oder in Bouillon gezüchtet war (1 große Öse) in von der Katze stammendem Zitratplasma, Serum aktiv und inaktiv, sowie in Verdünnungen ($^1/_4$ und $^1/_{20}$ mit physiologischer Kochsalzlösung), Bouillon (je 3 Tropfen), Leukozyten in den erwähnten Flüssigkeiten entweder aufgeschwemmt zu einer trüben Emulsion oder in Extrakten. Die zu untersuchenden Gemische kamen in den Brutschrank, es wurden sofort, nach 2 und nach 4 Stunden Platten gegossen. Eine völlige Vernichtung der Bakterien fand nirgends statt, doch ergab sich eine starke Keimverminderung in den Leukozytenaufschwemmungen, eine weniger hochgradige im Plasma. Die Wirkung der Leukozyten enthaltenden Flüssigkeiten war wohl meist auf Phagozytose der weißen Blutkörperchen zurückzuführen, da die Extrakte ganz unwirksam blieben. Nach 24 Stunden waren in allen Extraktröhrchen die Bazillen ausgewachsen, in denen mit lebenden Leukozyten fanden sich aber nur wenige Reste, meist in Leukozyten.

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich beim Hunde. Dagegen konnte aus Huhnleukozyten sowohl in aktivem als in inaktivem, konzentriertem und verschiedentlich verdünntem Serum und in Bouillon ein milzbrandabtötender Extrakt gewonnen werden. Meerschweinchenleukozytenextrakte waren sowohl gegen Milzbrand wie gegen Dysenterie unwirksam. Kaninchenleukozytenextrakte wirkten nur selten stärker als die dazu benutzten Flüssigkeiten allein und ließen sich fast stets durch halbstündiges Erwärmen auf 56° inaktivieren (gegen Milzbrand, Ruhr), nur gegen Staphylokokken blieben sie, wenn auch schwächer, wirksam.

Aus der Reihe der weiteren Versuche sei noch hervorgehoben, daß auch ein Ergebnis Baumgartens (s. oben) einmal bestätigt wurde, daß nämlich Leukozytenzusatz ein wirksames Typhusimmunserum unwirksam machte. Freilich war das nicht die Regel. Ich wurde von Hrn. Professor Kruse mit der Fortsetzung dieser Untersuchungen beauftragt und will ihre Ergebnisse im folgenden kurz besprechen.



In den eigenen Versuchen bediente ich mich der Leukozyten des Kaninchens, denen die konstanteste Wirkung nachgerühmt wird. Ich extrahierte sowohl nach der Methode Buchner-Schattenfroh, durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederauftauenlassen in physiologischer Kochsalzlösung, als auch einfach in physiologischer Kochsalzlösung bei 38° eine halbe bis mehrere Stunden. Ferner setzte ich nach den Angaben von Schneider die Leukozyten der Extraktion in 5 prozent. inaktiviertem Serum desselben Tieres 20 bis 30 Minuten im Brutschrank von 38° aus; auch aktives 5 prozent. Serum gelangte zur Anwendung. Die Leukozyten wurden aus Bauch- oder rechter Brusthöhle eines Tieres gewonnen, dem am Abend zuvor eine sterile Aleuronatlösung oder Bouillon eingespritzt war. Die aktiven Extrakte besaßen fast stets beträchtliches bakterizides Vermögen oder hemmten wenigstens das Wachstum der untersuchten Mikroorganismen im Vergleich zu den Kontrollflüssigkeiten. Eine Überlegenheit einer Methode trat nicht unbedingt hervor, doch schienen immerhin in den meisten Fällen die Extrakte mit 5 prozent. inaktiviertem Serum am wirksamsten. Eine Thermostabilität dieser Flüssigkeiten war nicht immer vorhanden, deutlich ausgesprochen war sie im folgenden Falle:

Ein kräftiges Kaninchen erhält abends eine Injektion von 50 ccm steriler Bouillon in die Bauchhöhle. Am nächsten Tage wird das Tier durch Entbluten aus der Carotis getötet, der Bauch geöffnet und durch Ausspülen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung werden die in ihm gesammelten Leukozyten gewonnen. Nach mehrmaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung bleibt ein Bodensatz von zahlreichen meist polynukleären Leukozyten mit einzelnen Erythrozyten vermischt, etwa 0·4 ccm. Dieser wird zur Hälfte mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 5 mal im Eiskochsalzgemisch gefroren und aufgetaut, dann 1 Stunde im Brutschrank bei 38° stehen gelassen und klar zentrifugiert. Die andere Hälfte wird mit 19 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung und 1 Tropfen inaktivierten Serums desselben Tieres zusammengebracht, mehrfach aufgerührt und 30 Minuten in den Brutschrank bei 38° gestellt, dann zentrifugiert. Danach zeigen die gebrauchten Leukozyten des zweiten Röhrchens gute Phagozytose (Ruhrbakterien + aktives Kaninchenserum). Sodann werden je 3 Tropfen dieser Flüssigkeiten mit einem Tropfen einer Typhus- bzw. Staphylokokkenaufschwemmung (16 stünd. Agarkultur, 1 Normalöse auf 10 ccm NaCl-Bouillon) zusammen in kleinen Röhrchen in den Brutschrank gestellt. Aussaat sofort, nach 2 und nach 4 Stunden mit einer Normalöse in flüssigem Agar von 45°, der sofort zur Platte gegossen wird. Als Kontrolle dienten das 5 prozentige inaktive Kaninchenserum und physiologische Kochsalzlösung, die in gleicher Quantität mit den Bakterien zusammengebracht wurden; die Platten kamen 24 Stunden in den Brutschrank und wurden dann entweder mit der Lupe oder, wenn sie sehr viele Kolonien enthielten, mit dem Mikroskop (10 Gesichtsfelder) gezählt.



Tabelle I.

a) Typhusbazillen (U).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Extrakt Schattenfroh (NaCl, Gefrieren)	3850	0	0
2. „ Schneider (5 prozentiges Ser.)		10	0
3. „ Schattenfroh } bei 58° 30 Min.		400	200
4. „ Schneider } erhitzt		0	0
5. erhitztes 5 prozentiges Serum allein		7800	∞
6. physiolog. NaCl-Lösung allein . . .	3950	4990	∞

b) Staphylococcus aureus (Sepsis).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Extrakt Schattenfroh	3960	1500	100
2. „ Schneider		200	100
3. „ Schattenfroh } bei 58° 30 Min.		780	300
4. „ Schneider } erhitzt		400	10
5. erhitztes 5 prozentiges Serum allein .		8080	20000
6. physiolog. NaCl-Lösung allein . . .	3640	8060	∞

Nach 24 Stunden waren alle Röhrchen bis auf a) Nr. 2 ausgewachsen.

Es war also eine hitzebeständige bakterizide oder wenigstens wachstumshemmende Wirkung beider Leukozytenextrakte auf Typhus und Staphylococcus zu konstatieren. Ein Auswachsen nach 24 Stunden widerspricht dem nicht und ist auch von anderen Untersuchern in ähnlicher Weise festgestellt.

Die Extrakte waren aber nicht durchgehends so kräftig und hitzebeständig, wie folgender Versuch beweist.

Gewinnung und Verarbeitung der Leukozyten wie oben, ferner wurde eine Probe Leukozyten ohne weitere Maßregeln mit physiol. NaCl-Lösung aufgeschwemmt und 30 Minuten im Brutschrank belassen.

Tabelle II.

a) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh		1170	200
2. „ Schneider		1820	2730
3. „ mit physiolog. NaCl . . .		2470	5330
4. „ Schattenfroh } bei 58° 30 Min.	6110	150	7280
5. „ Schneider } erhitzt		400	5980
6. physiolog. NaCl-Lösung		1950	4940
7. erhitztes 5 prozentiges Serum . . .	5630	4990	∞



b) Staphylococcus aureus (Sepsis)

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh		400	20
2. „ Schneider		5	20
3. „ mit physiolog. NaCl . . .		50	20
4. „ Schattenfroh } bei 58° 30 Min.	3900	1560	4420
5. „ Schneider } erhitzt		1690	200
6. physiolog. NaCl-Lösung		200	50
7. erhitztes 5 prozentiges Serum . . .	3660	5220	10000

Nach 24 Stunden alle Röhrchen ausgewachsen.

Eine Wirkung, die zum Teil auch der Hitze standhält, auf Staphylokokken ist unverkennbar, schwächer ist sie auf Typhusbazillen, wo nach 4 Stunden auch in inaktiven Extrakten zum Teil die anfängliche Wachstumshemmung überwunden ist.

Hitzeempfindlichkeit weisen die folgenden Extrakte auf.

Tabelle III.

a) Dysenteriebazillen (F.).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh	4400	4550	20000
2. „ Schneider		20	0
3. „ Schattenfroh } erhitzt bei 60°		4550	6200
4. „ Schneider } 30 Min.		13000	∞
5. physiolog. NaCl-Lösung	4600	5000	∞
b) Typhusbazillen (U.).			
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh	4110	1820	25000
2. „ Schneider		0	0
3. „ Schattenfroh } erhitzt bei 60°		1000	∞
4. „ Schneider } 30 Min.		5720	∞
5. physiolog. NaCl-Lösung	4510	5330	20000
c) Staphylococcus aureus (Sepsis).			
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh	3250	1200	100
2. „ Schneider		200	0
3. „ Schattenfroh } erhitzt bei 60°		2860	∞
4. „ Schneider } 30 Min.		1000	0
5. physiolog. NaCl-Lösung	3200	1560	∞
d) Streptococcus (Erysipel).			
1. Leuk.-Extr. Schattenfroh	2340	1000	1000
2. „ Schneider		500	200
3. „ Schattenfroh } erhitzt bei 60°		800	1000
4. „ Schneider } 30 Min.		3900	2000
5. physiolog. NaCl-Lösung	2500	800	1200

Auch hier tritt ein Unterschied in der Wirkung auf Typhus und Ruhr einerseits und Strepto- und Staphylokokken andererseits hervor; auf die beiden letzten Stämme wirkt auch der erhitzte Extrakt zum Teil noch hemmend ein, freilich war der Streptococcus auch im Kochsalz nicht gut haltbar (d 5).

In anderen, allerdings nur wenigen Versuchen kam es aber vor, daß eine Wirkung auch der aktiven Leukozytenstoffe auf dieselben Typhus- und Dysenteriestämme nicht festzustellen war, wie in folgendem (Tab. IV),

Tabelle IV.

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schneider + Dys. . . .	2210	2860	23400
2. „ „ + Typh. . . .	2860	5980	16900
3. „ „ + Strepto. . .	1000	100	300
4. „ „ + Staphylo. . .	5980	5400	1300
5. erhitzter Extr. „ + Dys. } erhitzt bei 58° 30 Min.		15600	∞
6. „ „ „ + Typh. } erhitzt bei 58° 30 Min.		13000	∞
7. „ „ „ + Strept. } erhitzt bei 58° 30 Min.		50	3640
8. „ „ „ + Staph. } erhitzt bei 58° 30 Min.		7020	7020
9. erhitztes 5 proz. Serum + Dys. . . .	2500	4550	7800
10. „ „ + Typh. . . .	2910	11440	∞
11. „ „ + Strepto. . .	800	2300	5460
12. „ „ + Staphylo. . .	6000	6240	6240

oder die Wirkung war wohl in den ersten nach 2 Stunden gegossenen Platten im Vergleich mit den Kontrollen deutlich, aber schon nach 4 Stunden hatte das Wachstum der Bakterien eingesetzt.

Tabelle V.

a) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schneider	4030	150	6000
2. „ in 5 prozent. aktiv. Serum	4200	30	8000
3. „ Schneider } erhitzt bei 58° 30 Min.		2600	10000
4. „ in 5proz. akt. S. } erhitzt bei 58° 30 Min.		3380	50
5. 5 prozentiges Serum, nicht erhitzt . .		7800	10000
6. „ „ erhitzt		6500	20000

b) Typhusbazillen (U.).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schneider	6460	50	8000
2. „ in 5 prozent. aktiv. Serum	6500	520	9000
3. „ Schneider } erhitzt bei 58° 30 Min.		4160	∞
4. „ in 5 proz. akt. S. } erhitzt bei 58° 30 Min.		5200	10000
5. 5 prozentiges Serum, nicht erhitzt . .		300	2000
6. „ „ erhitzt		9000	16000

c) Staphylococcus aureus.

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Leuk.-Extr. Schneider	2040	25	0
2. „ in 5 prozent. aktiv. Serum	1800	20	10
3. „ Schneider } erhitzt bei 58° 30 Min.		50	50
4. „ in 5 proz. akt. S. } erhitzt bei 58° 30 Min.		50	150
5. 5 prozent. Serum, erhitzt		2600	4000
6. 5 prozent. Serum, nicht erhitzt . . .		7000	18000

Auch wenn größere Mengen Leukozyten verwendet wurden, konnten keine sicheren Resultate erzielt werden.

Gleichzeitig mit mehreren bakteriziden Versuchen wurde die hämolytische Kraft der Leukozytenextrakte geprüft in analoger Weise wie Schneider (a. a. O.) es beschreibt. Das Resultat stimmte mit dem von ihm und anderen berichteten überein, es trat keine Hämolyse auf.

Ferner fand sich bei mehrfach angestellten Phagozytoseversuchen, daß Bazillen in Leukozytenextrakten nicht besser gefressen wurden, als in physiologischer Kochsalzlösung.

Fassen wir die Resultate der im vorigen beschriebenen Versuche, von denen nur einige ausführlich wiedergegeben sind, kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

Es gelingt häufig, durch Extraktion von Kaninchenleukozyten sowohl mit als ohne Zerstörung der Zellen Stoffe zu erhalten, die Bakterien töten. Am sichersten ist diese Wirkung auf Staphylokokken und Streptokokken, nicht so ausgesprochen auf Typhus- und Dysenteriebazillen. Einige Male hielt sie der Erwärmung auf 58 bis 60° stand, in anderen Fällen genügten diese Temperaturen, die das Serum unwirksam machen, auch zur Aufhebung der Wirkung der Leukozytenstoffe.

Daß sich also bakterizide Eigenschaften bzw. Stoffe in leukozytenhaltigen Flüssigkeiten nachweisen lassen, daran ist wohl nicht zu zweifeln. Ob sie sich aber den bakteriziden Stoffen des Serums als selbständig an die Seite stellen lassen und unter natürlichen Bedingungen bei der Infektion eine solche Rolle spielen, wie es manche Untersucher hinstellen, ist meiner Ansicht nach doch noch nicht genügend klargelegt. Die Punkte, die dafür zu sprechen scheinen, sind kurz zusammengefaßt folgende: Wirkung gegen Bakterien, die gegen die Alexine widerstandsfähig sind, Thermostabilität und fehlende Globulizidie. Dazu ist aber zu bemerken, daß eigentlich in keinem Punkte Einhelligkeit besteht. Die Bakterizidie ist je nach den betreffenden Tieren, die zu dem Versuch verwendet sind, gegenüber verschiedenen Mikroorganismen ganz verschieden, wie wir z. B.

aus den Arbeiten Weils und Grubers entnehmen können. Es ist also zum mindesten noch nicht möglich, ganz allgemein von einem mikrobentötenden Stoff in Leukozyten zu sprechen, sondern man muß die Bedingungen nach den beiden erwähnten Richtungen hin genau bestimmen. Auffällig ist es ja allerdings, daß bei dem am meisten erforschten Kaninchen gerade die Staphylo- und Streptokokken, die im allgemeinen den Serumalexinen gegenüber eine ziemliche Widerstandsfähigkeit an den Tag legen sollen, am leichtesten den Wirkungen der Leukozytenstoffe zu erliegen scheinen. Ferner berichtet Schneider, daß ein Typhusstamm, der vom Kaninchenserum nicht abgetötet wurde, in Leukozytenextrakten zugrunde ging. Einige Autoren ziehen aus diesen Umständen denn auch den freilich sehr teleologischen Schluß, daß die Leukozytenstoffe den Schutz des Körpers gerade gegen diejenigen Mikroorganismen übernähmen, die sich dem Einfluß des Serumalexins entzögen. Ich muß aber gestehen, daß ich z. B. nicht selten auch auf Staphylokokken eine abtötende Kraft des Kaninchenserums fand und dasselbe bestätigte mir Hr. Professor Kruse aus seinen Erfahrungen.

Ebenso wechselnd ist das Verhalten der Leukozytenstoffe gegenüber den höheren Temperaturen.

In den sehr sorgfältigen vorhin zitierten Arbeiten Weils ist die Hitzebeständigkeit der Leukozytenextrakte nicht durchgehends zu finden. Stets bei 55° inaktiviert wurden die wässerigen Leukozytenextrakte Hahns. Ferner fanden Bail und Pettersson, daß die Wirkung der Huhnleukozyten auf Milzbrand im Serum durch Erwärmen auf 56° zerstört wurde, wenn beide Stoffe zusammen erhitzt wurden, dagegen nicht, wenn sie einzeln derselben Wärme ausgesetzt wurden. Sogar einen und denselben Leukozytenextrakt fand Bail inaktivierbar gegen Typhusbazillen durch 65°, gegen Bact. coli und Cholera aber schon durch 58 bis 60°. Analoge Verhältnisse sind für das Serum des Kaninchens bekannt, das seine Bakterizidie gegen Typhus-, Dysenteriebazillen usw. bei 56°, gegen Milzbrand erst bei höherer Temperatur verlieren soll. Geringer wurde in Bails Versuchen die Wirkung der bakteriziden Substanzen nach Erwärmung immer. Ähnliches geht auch aus meinen Versuchen hervor, wo z. B. in Nr. 3 die Extrakte gegen Dysenterie- und Typhusbazillen durch 60° unwirksam wurden, dagegen der Extrakt nach Schneider gegen Staphylokokken und Streptokokken, der nach Schattenfroh gegen Streptokokken wirksam blieb und in Nr. 5 gegen Staphylokokken. Am bedeutsamsten erscheint mir der Umstand, daß gerade die im Körper gebildeten leukozytenhaltigen Exsudate sich bei den gewöhnlichen dem Serumalexin gegenüber wirksamen Wärmegraden inaktivieren lassen sollen (Denys, Schattenfroh);



daß ferner Schattenfroh fand, daß Vollexsudate hitzeempfindlich, verdünnte dagegen hitzebeständig wären. Gerade diese Verhältnisse lassen doch große Vorsicht geboten erscheinen, wenn man in dem Verhalten gegenüber Temperaturen einen grundlegenden Unterschied zwischen Serumalexinen und Leukozytenstoffen sehen will. Es kann ja der Einwand gemacht werden, daß eben in diesen Fällen die Bakterizidie der leukozytenhaltigen Flüssigkeiten in aktivem Zustande zusammengesetzt war aus dem Effekt von Serumalexinen, die wohl auch in dem Körperexsudat anzunehmen sind, und den eigentlichen Leukozytenstoffen, daß durch die Erwärmung die ersteren unwirksam gemacht werden und das Eiweiß nun ein guter Nährboden für Mikroorganismen ist. Aber dasselbe findet doch beim Serum an sich auch statt, wir können seine bakteriziden Bestandteile nicht rein darstellen, sondern finden sie stets mit den eventuell bakterizides Wachstum begünstigenden Stoffen zusammen, so daß wir nicht sagen können, wie sich die Serumalexine ohne diese verhielten, ob sie dann auch durch dieselben Temperaturen inaktiviert würden. Es ist auch durch Buchners Untersuchungen bekannt, daß die Konzentration des Serums von Einfluß auf die Hitzebeständigkeit ist. Wir wissen ferner, daß nicht immer das Serum durch die gewöhnlichen Temperaturen unwirksam gemacht wird. So enthält, wie erwähnt, inaktives Kaninchenserum noch bakterizide Stoffe gegen Milzbrand. Ferner fanden schon Kruse und Bonaduce (18) sowie Kruse und Pansini (19) in ihren Versuchen nicht immer ein gleiches Verhalten des Serums gegenüber den gebräuchlichen Temperaturen. Es treten auch die Differenzen zwischen den Leukozytenstoffen und den Serumalexinen gerade dann am deutlichsten in Erscheinung, wenn die ersteren unter Umständen gewonnen werden, die sich von den im Organismus in Betracht kommenden weiter entfernen, bei Extraktion mit 5 prozent. inaktiviertem Serum oder nach energischer Zerstörung in physiologischer Kochsalzlösung. Wenn dem entgegengehalten wird, daß auch im Körper Leukozyten zugrunde gehen, so ist zu erwidern, daß das sicher nicht in dem Maße geschieht, wie im Experiment, wo in verhältnismäßig kleinen Flüssigkeitsmengen große Mengen Leukozyten ausgezogen werden. Findet sich im Körper eine größere Ansammlung von Leukozyten wie im Exsudat, so treten gerade die betonten Unterschiede gegenüber dem Alexin zurück (vgl. Schattenfroh S. 4).

Aber nicht nur in diesem Punkte herrscht eine große Mannigfaltigkeit der Ergebnisse und Ansichten, auch die Versuche mit demselben Material verlaufen nicht selten keineswegs identisch. So sagt Weil bei Gelegenheit der Untersuchungen über die bakteriziden Stoffe der Meerschweinchenleukozyten gegen den Heubacillus: „Wenn man die Versuche in der angegebenen Weise durchführt, so bekommt man in den allermeisten Fällen



ein gutes Resultat; es mißlingt aber auch hier und da ein Versuch, ohne daß man den Grund anzugeben weiß, was bekanntlich eine Eigenschaft der Leukozytenversuche ist, denen eine gewisse Launenhaftigkeit und Unregelmäßigkeit stets anhaftet.“

Diese Umstände stehen vorläufig noch einer unbedingten Anerkennung der Leukozytenstoffe als selbständiger Schutzstoffe des Organismus im Wege.

Denselben Standpunkt vertritt auch Hahn in seiner zusammenfassenden Darstellung im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.

Schließlich erschien es zur weiteren Kennzeichnung der Leukozytenstoffe notwendig, das Verhalten der Agressine ihnen gegenüber zu prüfen. Ich verwandte dazu Dysenteriebazillen und das dazu gehörige Aggressin nach der in Kruses Laboratorium üblichen Weise durch einstündige Extraktion von Bakterien mit Kochsalzlösung bei 65° hergestellt (Kochsalzaggressin). Von mehreren übereinstimmenden Versuchen führe ich folgende in extenso an.

Zur Verwendung kamen zwei Leukine nach Schneider hergestellt, eines vom selben Tage (Leukin I), eines war 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden (Leukin II).

Tabelle VI.

												sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3	Tropf.	Leukin	I	+ 1	Tropf.	NaCl	+ 1	Tropf	Dys.		450	600	1200
2.	2	„	„	I	+ 2	„	„	+ 1	„	„		430	800	2000
3.	1	„	„	I	+ 3	„	„	+ 1	„	„			6500	2800
4.	3	„	„	I	+ 1	„	Dys. Aggr.	+ 1	„	„			3250	14000
5.	2	„	„	I	+ 2	„	„	+ 1	„	„			5200	14000
6.	1	„	„	I	+ 3	„	„	+ 1	„	„			8000	16000
7.	3	„	„	I ia.	+ 1	„	NaCl	+ 1	„	„			1600	6500
8.	3	„	„	I ia.	+ 1	„	Dys. Aggr.	+ 1	„	„			3200	20000
9.	3	„	„	II	+ 1	„	NaCl	+ 1	„	„			1700	8000
10.	3	„	„	II ia.	+ 1	„	„	+ 1	„	„			3600	13000
11.	3	„	„	II ia.	+ 1	„	Aggr.	+ 1	„	„			4000	20000
12.	3	„	„	II ia.	+ 1	„	„	+ 1	„	„			4200	25000
13.	4	„	„	NaCl				+ 1	„	„			3800	12000

Hieraus geht hervor, daß die aus den Leukozyten gewonnenen bakteriziden Stoffe genau wie das Blutalexin durch die Angriffsstoffe der Bakterien in ihrer Wirkung auf diese paralysiert werden. Wie oben erwähnt, war Bail zu einem anderen Resultat gekommen. Also auch von diesem Gesichtspunkte aus erscheint eine grundsätzliche Trennung der Leukozytenstoffe vom Serumalexin nicht nötig.



Zweiter Teil.

Das Vorkommen bakterizider Stoffe in Leukozyten wäre nun von großer Bedeutung bei der Infektion der Schleimhäute. Die Frage nach der Art und Weise, in der die Schleimhäute des Körpers eine sie bedrohende Infektion verhindern bzw., wenn sie haftet, sich ihrer erwehren, ist noch nicht einheitlich beantwortet, ja bisher überhaupt nur selten, so z. B. von Kruse (31), erörtert worden. Während bei der äußeren Bedeckung des Körpers der Hauptschutz in dem derben Plattenepithel besteht, dessen oberste verhornte Schichten für die Mikroorganismen fast undurchdringlich sind, liegen bei der Schleimhaut die Verhältnisse in dieser Beziehung entschieden weniger günstig. Ich will mich hierbei auf die Schleimhaut des Auges als die am leichtesten zugängliche und am besten zu übersehende beschränken.

Auch bei ihr tritt zunächst ähnlich wie bei der Epidermis der Schutz der intakten Epitheldecke hervor, der sicherlich manche Infektion verhütet. Ob er rein mechanisch ist, oder daneben die Zellen als solche bakterienfeindliche Eigenschaften haben, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden. Versuche, die bakterizide Kraft der Bindehautepithelien in vitro nachzuweisen, sind noch nicht bekannt, sie können auch nur in roher und unvollkommener Weise ausgeführt werden.

Ich schabte einen Epithelbrei von der Bindehaut eines Kaninchens ab, ohne daß es dabei zu einer Blutung kam und brachte ihn mit einem Tropfen normaler Tränenflüssigkeit auf den Boden eines hohlen Objektträgers. Dann säte ich Bakterien ein und brachte das Ganze in den Brutschrank. Nach 2 und 4 Stunden mischte ich 1 Öse in flüssigem Agar und goß ihn zur Platte. Eine abtötende Wirkung der Zellen konnte ich dabei nicht feststellen. Ähnliche Versuche im hiesigen Laboratorium, mit Darmepithelien angestellt, führten ebenfalls nicht zu positiven Ergebnissen.

Entscheidend sind solche Reagensglasversuche aber wohl nicht; denn wenn man z. B. ein bestimmtes Quantum Bazillen bei Meerschweinchen in den Darm einführt, sei es per os oder per laparotomiam, so findet man nach Tötung des Tieres nach verschiedenen Zeiten ein sehr rasches Verschwinden der Mikroben. An ihrer Vernichtung kann aber eigentlich nur das Epithel beteiligt sein, da der Darmsaft auf die Bakterien ohne Einfluß ist.[1]

Die Schleimhäute verfügen nun aber noch über eine andere Waffe im Kampfe gegen ihnen gefährliche Mikroorganismen. Wir bezeichnen ihre Erkrankung als Katarrh nach dem Hauptsymptom, einer meist kurz

[1] *Dissertationen* von Lindemann und Galm aus Kruses Laboratorium in Bonn und Königsberg.



nach der Infektion einsetzenden mehr oder weniger lebhaften Produktion von Flüssigkeit, die sie schon unter normalen Verhältnissen in weniger reichlichem Maße hervorbringen. Bei der Entzündung ist sie eiweißreicher und enthält zahlreiche Leukozyten.

Die Flüssigkeit des Konjunktivalsackes setzt sich unter normalen Verhältnissen aus der Tränenflüssigkeit und dem Sekret der Schleimzellen des Bindehautepithels zusammen, denen noch in geringem Grade Talg aus den Meibomschen Drüsen und abgestoßene Epithelien beigemischt sind. Sie enthält nur wenig Eiweiß und ist von alkalischer Reaktion. Im großen und ganzen ist sie nicht keimtötend, was man auch daraus erschließen konnte, daß bei sorgfältiger Untersuchung fast stets im normalen Bindehautsack Mikroorganismen gefunden werden (vgl. Axenfeld 20).

Diese sind meist nicht pathogene weiße, selten gelbe Staphylokokken, Xerosebazillen, mitunter Pneumokokken, die wohl auch wenig oder gar nicht virulent sind, und ebenfalls vereinzelt Streptokokken, influenzaähnliche Stäbchen, Diplobazillen, Sarzinen usw. Doch finden wir normalerweise nie eine stärkere Vermehrung dieser Keime, was wohl einmal damit zusammenhängt, daß die Tränenflüssigkeit für viele Keime kein besonders guter Nährboden ist, und ferner stets eine gewisse Selbstreinigung des Bindehautsackes stattfindet, indem die obersten Epithellagen sich abstoßen, und ein kontinuierlicher Abfluß der Tränen durch den Tränensack und Tränennasenkanal in die Nase besteht. Wird dieser aufgehoben, z. B. durch Tränensackexstirpation, so erhöht sich der Keimgehalt nicht unwesentlich (vgl. Plaut und V. Zelewski [21]), ohne daß entzündliche Erscheinungen auftreten. Dieser Umstand wird von den Autoren mit Recht als Beweis dafür angesehen, daß der Konjunktivalflüssigkeit weniger bakterizide Eigenschaften zukommen, daß sie vielmehr durch die mechanische Fortspülung reinigend wirkt. Ältere Versuche (Bernheim [22], Marthen [23], Bach [24]), die eine mehr oder weniger starke Abtötung von Keimen in Tränenflüssigkeit ergeben, sind darum nicht geeignet zur Beurteilung dieser Frage, weil auch Sekret gereizter Augen benutzt wurde, das, wie wir noch sehen werden, mit dem normalen nicht auf eine Stufe gestellt werden kann. Jedenfalls legt auch Bach (25) das größte Gewicht auf die mechanische Beseitigung der Bakterien durch Lidschlag und Tränenabfuhr und die Mehrzahl der späteren Untersucher, Römer (26), Axenfeld, zur Nedden (27), Scheider (28) betonen übereinstimmend, daß sie normale Tränenflüssigkeit von Mensch und Tier gegenüber den verschiedensten Mikroorganismen unwirksam gefunden haben.

Anders verhält sich diese bei entzündlichen Zuständen des Auges. Wir können hier einen Teil der vorher schon berichteten Versuche von



Bernheim, Marthen und Bach heranziehen, die bei Augen mit Keratitiden oder Konjunktivitiden sowie nach künstlicher Reizung z. B. durch Ammoniakdämpfe eine bakterizide Wirkung der Konjunktivalflüssigkeit fanden. Diese war meist durch die gewöhnlichen Temperaturen inaktivierbar, doch berichten sowohl Bernheim wie Bach über einzelne Fälle, wo ihre Wirkung thermostabil war (gegen Staphylokokken und Typhusbazillen). In systematischer Weise hat zur Nedden das Sekret entzündeter Augen auf seinen Gehalt an Schutzstoffen geprüft. Er hat bei den verschiedensten Konjunktivitiden stets eine bakterizide und opsonische Wirkung des Konjunktivalsekrets gefunden, die je nach dem Grade der Affektion stärker oder schwächer war, aber stets als geringer sich erwies als die Wirkung des Serums und gleich ihm durch $^3/_4$ stündiges Erwärmen auf 58° inaktiviert werden konnte. Durch Stauen oder Saugen konnte eine künstliche Hyperämisierung nicht erzielt werden, wohl aber durch Applikation der sogenannten Adstringentien, des Argentum nitricum, Protargol und Zink. Eben in der Erzeugung der Hyperämie und Exsudation sieht zur Nedden hauptsächlich die wohltätige Wirkung dieser Arzneimittel, nicht in ihrer desinfizierenden Eigenschaft. Es ist ja auch bekannt, daß reine Desinfizientien (Sublimat, Oxyzyanat) den Keimgehalt des Auges nicht wesentlich und dauernd verringern können, da energischer wirkende Konzentrationen durch die Schädigung der Gewebe kontraindiziert sind. Er glaubt also, daß das entzündliche Sekret des Auges seinen Gehalt an Schutzstoffen der Beimischung von Serumalexinen verdankt. Auch Leukine hat zur Nedden im Bindehautsekret gefunden, allerdings schwächer wirksam als die bakteriziden Serumstoffe, die z. B. im Blennorrhöeeiter zu finden sind. Ausführlicher läßt er sich aber hierüber nicht aus. Angaben über Inaktivierungstemperaturen und eventuell fehlendes globulizides Vermögen habe ich nicht gefunden.

Nach diesen Untersuchungen wäre also die Meinung berechtigt, daß das Bindehautsekret nach Entzündung bakterizid und opsonierend wirkt und zwar infolge Übertretens von Alexinen und Opsoninen aus dem Serum. Dieser natürliche Heilvorgang würde therapeutisch unterstützt durch die Applikation der Adstringentien.

Eine andere Ansicht über die Ursache der Bakterizidie nach Anwendung der Adstringentien vertritt Schneider (28). Er stellte seine Versuche fast durchgehends an Kaninchen an und konstatierte zunächst, daß die normale Tränenflüssigkeit, die er aus unter die Lider geschobenen Wattebäuschen gewinnt, keine bakteriziden und globuliziden Eigenschaften hat, daß aber trotzdem in den Bindehautsack eingebrachte Mikroorganismen in kurzem, in $1^1/_2$ bis 3 Stunden etwa, fast gänzlich aus ihm ver-

schwunden sind. Das letztere wird in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern auf Abführung nach der Nase zu zurückgeführt. Des weiteren untersuchte er die Eigenschaften des Bindehautsekretes nach Anwendung der gebräuchlichsten Adstringentien und kam dabei zu folgendem Ergebnis:

I. „Nach Instillation von Silbernitrat, Protargol und Zinksulfatlösung wandern Leukozyten in den Bindehautsack aus und geben unter dem Einflusse jener Mittel ihre bakteriziden Stoffe, die „Leukine“ ab.

II. Die Heilwirkung der Adstringentien beruht nicht so sehr auf der durch sie verursachten Schorf- oder Häutchenbildung und ihrer desinfizierenden Kraft, als vor allem auf ihrer Fähigkeit, die Leukinbildung hervorzurufen.

III. Die Vernichtung der Infektionskeime erfolgt vorwiegend extrazellulär im Konjunktivalsekret dank des in ihm enthaltenen Leukins und nicht durch Alexin, das gegenüber den meisten Konjunktivitiserregern unwirksam ist und nur in geringer Menge nach der Applikation der Silber- und Zinksalze aus dem Blute austritt.“

Schneider schreibt also die bakterizide Kraft der nach Adstringentienanwendung auftretenden Sekrete nicht den Blutalexinen zu, sondern Leukozytenstoffen, die er mit den auch sonst aus den weißen Blutkörperchen gewonnenen identifiziert.

Aus den in großer Zahl mitgeteilten Versuchen Schneiders ergäbe sich, was auch in den vorigen allgemeineren Arbeiten über bakterizide Leukozytenstoffe als ihre Haupteigenschaft hervorgehoben ist, daß diese 1. hitzebeständig sind, 2. auch gegen Keime eine Wirkung entfalten, die im Blutserum nicht abgetötet werden, 3. keine globuliziden Stoffe enthalten.

Diese Versuche Schneiders sind bisher nicht nachgeprüft und den aus ihnen gezogenen Schlüssen ist öffentlich nicht widersprochen worden. Auf Anregung von Hrn. Professor Kruse unterzog ich mich jener Aufgabe.

Ich habe mich in der Technik an Schneider gehalten.

In einem einleitenden Versuche wurde das Verhalten der Mikroorganismen in Tränenflüssigkeit geprüft. Diese stammte von einem Hunde und wurde mit Kapillaren aus dem nicht gereizten Bindehautsack aufgesogen, danach zentrifugiert. Der Bodensatz bestand aus wenig Epithelien und vereinzelten Leukozyten, benutzt wurde dann die klare Flüssigkeit. In kleinen Serumröhrchen wurden stets 3 Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit mit 1 Tropfen Bakterienaufschwemmung in physiol. Kochsalzlösung, Bouillon oder einer Mischung von 9 Teilen Kochsalzlösung + 1 Teil Bouillon (1 Normalöse einer 16stündigen Agarkultur auf 10 ccm Flüssigkeit) angesetzt, diese in den Brutschrank bei 38° gebracht und dann sofort, ferner meist nach 2



und 4 Stunden von 1 Normalöse in ein Agarröhrchen von 45° Platten gegossen. Nur wenn letzteres Verfahren nicht angängig war wegen der Eigenart der Keime (Pneumokokken, Diphtherie), wurde das Material auf einer Platte so gut wie möglich ausgestrichen.

Tabelle VII.

Bindehautsekret vom Hund,
Bakterienaufschwemmung in NaCl-Bouillon.

a) Cholera (730).

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	8970	10000	44200
2. Tränen 58°		13520	∞
3. NaCl-Bouillon		∞	∞
4. Serum $^1/_{10}$		10660	22880
5. Serum $^1/_{20}$	9200	∞	∞

b) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	2990	6500	48100
2. Tränen 58°		8250	∞
3. NaCl-Bouillon		36400	∞
4. Serum $^1/_{10}$		4940	8970
5. Serum $^1/_{20}$	2900	21380	∞

c) Typhusbazillen.

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	4940	6760	22490
2. Tränen 58°		7800	16900
3. NaCl-Bouillon		∞	∞
4. Serum $^1/_{10}$		0	0
5. Serum $^1/_{20}$	4500	0	11

Wir sehen also in der Tränenflüssigkeit ein ungehindertes Auswachsen aller Keime, ein bedeutenderer Unterschied zwischen aktiver und inaktiver besteht nicht, während eine Serumverdünnung von $^1/_{10}$ Dysenteriebazillen schwach hemmt, und Typhusbazillen selbst in $^1/_{20}$ Serum noch getötet werden. Ein besonders guter Nährboden scheinen die Tränen nicht zu sein; denn in der NaCl-Bouillon wachsen die Bakterien bedeutend stärker aus.

Ähnlich verlief folgender Versuch bei einem anderen Hund, wo die Tränenflüssigkeit durch Wattebäusche, die unter die Lider geschoben wurden, gewonnen wurde.



Tabelle VIII. (Sonst wie Tabelle VII.)

a) Cholerabazillen (Naujoks).

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	5720	29 500	∞
2. Tränen 58°		sehr viel	∞
3. NaCl-Bouillon		„ „	∞
4. Serum $^1/_{10}$		0	0
5. Serum $^1/_{20}$	5600	1560	10 010

b) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	5720	18980	∞
2. Tränen 58°		17150	∞
3. NaCl-Bouillon		41600	∞
4. Serum $^1/_{10}$		2800	1430
5. Serum $^1/_{20}$	6020	1560	5460

c) Typhusbazillen.

	sofort	3 Stunden	6 Stunden
1. Tränen	11440	23660	∞
2. Tränen 58°		29380	∞
3. NaCl-Bouillon		27290	∞
4. Serum $^1/_{10}$		650	0
5. Serum $^1/_{20}$	11000	830	0

Auch die auf die eben geschilderte Weise gewonnenen Tränen zeigen keine Bakterizidie (wie auch in den Schneiderschen Versuchen). Es ist daher auch diese bequemere Art der Entnahme gestattet. Man findet danach wohl eine leichte, schnell vorübergehende Reizung der Bindehaut und einzelne injizierte Gefäße, doch treten keine wirksamen Stoffe in die Flüssigkeit über. Das Serum dieses Hundes wirkte in den angeführten Verdünnungen noch etwas stärker wie das des vorigen.

Im folgenden wurden keine besonderen Versuche mehr mit Tränenflüssigkeit gemacht, sie wurde aber meist als Kontrollflüssigkeit benutzt und ergab mit wenigen Ausnahmen stets den oben mitgeteilten entsprechende Resultate.

Tabelle IX.

a) Typhusbazillen (U.).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
1. Arg. nitr.-Sekret	4420	0	0	0
2. „ „ „ 56°	4400	0	0	0
3. „ „ „ 60°		10	0	0
4. Serum		0	0	0
5. „ 56°		2990	4550	9490
6. „ 60°		3900	5330	14440
7. NaCl-Bouillon		9100	6890	∞



b) Dysenteriebazillen (F.).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
1. Arg. nitr.-Sekret . .	3250	0	0	0
2. „ „ „ 56° .	3510	0	0	0
3. „ „ „ 58° .		15	0	0
4. Serum		5	0	0
5. „ 56°		5460	2600	5070
6. „ 60°		8060	8840	41340
7. NaCl-Bouillon . . .		5720	16900	∞

Einem Hunde werden einige Tropfen einer 2 prozent. Arg. nitricum-Lösung in den Bindehautsack getropft, die sich sofort milchig trüben; leichte Massage des Bulbus durch die geschlossenen Lider, Neutralisation durch reichliche Mengen NaCl. Nach $^3/_4$ Stunden Einlegen der Wattebäusche, die nach etwa $1^1/_2$ Stunden entnommen werden. Die so gewonnene trübe Flüssigkeit wird zentrifugiert, der Bodensatz besteht zum größten Teil aus polynukleären Leukozyten, die in aktives Hundeserum aufgeschwemmte Ruhrbazillen gut fressen.

Einer höheren Temperatur wurde das Sekret ausgesetzt in folgendem Versuch:

Tabelle X.

a) Typhusbazillen (U.).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Arg. nitr.-Sekret	2600	0	0
2. „ „ 60° . .	2470	0	0
3. „ „ 80° . .		3510	∞
4. Serum 60°		8190	∞
5. NaCl		1820	1430
b) Dysenteriebazillen (Förster).			
1. Arg. nitr.-Sekret	1300	0	0
2. „ „ 60° . .	1300	0	0
3. „ „ 80° . .		2910	60000
4. Serum 60°		8120	22470
5. NaCl		1500	1500

Im Kochsalz sind wohl wegen Mangels an Nährmaterial die Bazillen nicht recht ausgewachsen.

In beiden Versuchen hat das Konjunktivalsekret nach Höllensteinlösung eine stark bakterizide Kraft gegen Typhus-, Ruhr- und Cholerabazillen gezeigt, die auch nach Erwärmen auf 56° und 60° fortbesteht, wodurch die Wirkung des Serums verloren geht. Dagegen ist durch 80 Inaktivierung erzielt.



Im weiteren wurde stets mit Kaninchen gearbeitet. Ich prüfte einmal das Sekret nach 2 prozent. Argentum nitricum-Eintropfung aktiv, und nach $^1/_2$ bis 1 stündiger Erwärmung auf 56°, 60°, 80°. Ferner wurden auch Kochsalz- und Tränendigeste von Leukozyten aktiv und nach der Einwirkung derselben Temperaturen untersucht. Dabei wurden die Leukozyten benutzt, die nach Zentrifugieren des eben genannten, nach Argentuminstillation gewonnenen Sekretes sich am Boden absetzten. Die Röhrchen wurden stets mit normalen Tränen, bzw. NaCl-Lösung bis zur alten Höhe aufgefüllt. Wir finden auch bei Schneider die Angabe, daß die Leukozyten des Bindehautsekretes, das nach Arg. nitr.-Einträufelung sich bildete, mit normaler Tränenflüssigkeit 20 Minuten im Brutschrank stehen gelassen, ihre bakteriziden Stoffe an diese abgeben. Sie sind freilich von ihm nicht auf Thermostabilität geprüft, wenigstens fehlen Angaben darüber. Als Kontrolle diente neben aktivem und inaktivem Serum stets die betreffende normale Flüssigkeit, mit der der Extrakt hergestellt war. Meine Einsaaten habe ich auf Rat von Hrn. Professor Kruse fast stets beträchtlich größer gemacht wie Schneider, dessen erste Platten stets nur eine Einsaat von etwas mehr oder weniger wie 100 Keimen aufwiesen. Bei einem doch immerhin so groben Verfahren, wie es die Bestimmung der Keime einer Flüssigkeit dadurch, daß man eine Öse zu einer Platte verarbeitet, ist, läuft man bei einer größeren Einsaat nicht so leicht Gefahr, ein unzutreffendes Bild zu erhalten. Auch in den anderen, im ersten Teil der Arbeit besprochenen Arbeiten, ist diese Regel befolgt, nur Weil warnt einmal vor zu großen Bakterienmengen (nicht über 1000), weil dadurch die Wirkung etwa vorhandener bakterizider Kräfte beeinträchtigt werde. Dennoch finde ich auch in seinen Versuchen stets höhere Zahlen, die sich etwa in der Höhe der meinigen bewegen.

Die Wirkung der verschiedenen Flüssigkeiten wurde, abgesehen von den schon referierten Fällen, geprüft gegen Ruhrbazillen 13 mal, gegen Typhusbazillen 8 mal, gegen Staphylokokken 5 mal, gegen Diphtheriebazillen einmal, gegen Streptokokken 6 mal, gegen Pneumokokken 3 mal. Die Ergebnisse waren nicht immer gleich, ohne daß ein Grund dafür angegeben werden kann. Es kamen — das sei dazu bemerkt — stets normale Kaninchen zur Untersuchung, die entweder überhaupt noch nicht dazu verwendet waren, oder deren Benutzung 2 bis 3 Wochen zurücklag; die Bakterienkulturen waren, gleich alt und auf demselben Nährboden gewachsen; der zum Plattengießen verwendete Agar war stets gleich zubereitet; ein Versuch, dessen Kontrollen nicht einwandfrei waren, wurde nicht gerechnet. Ich bin in noch einem Punkte von Schneider abgewichen. Dieser betont als wichtig, daß man zu diesen Untersuchungen auch Bakterien benutze, die für das Auge bzw. die Bindehaut pathogen



seien. So richtig dies zunächst scheint, so habe ich doch aus zwei Gründen anders verfahren und nur 3 mal Pneumokokken, 1 mal Diphtheriebazillen benutzt. Zunächst aus technischen Rücksichten. Platten zu gießen mit Pneumokokken ist eine mißliche Sache. Ich habe selbst bei Zusatz von Pferdeserum oder Ascites zu dem auf 45° erwärmten Agar durch Gießen nicht immer verwertbare Platten bekommen und das Aufstreichen der Flüssigkeit auf die fertigen Platten ist auch lange nicht so genau und übersichtlich, wie das Einsäen der Öse in die flüssigen Röhrchen, ferner muß man bei den empfindlichen Pneumokokken auch stets damit rechnen, daß sie in den Röhrchen aus irgendwelchen anderen Gründen absterben, nicht aber unter der Einwirkung der bakteriziden Stoffe, was auch Schneider einmal bei einem Versuch hervorhebt. Zweitens aber, und das ist der Hauptgrund, auch Pneumokokken, Diphtheriebazillen und Diplobazillen sind für die Kaninchenconjunctiva (d. h. deren Schleimhautoberfläche, nicht das Gewebe) nicht pathogen (sie erzeugen keine Konjunktivitis), sondern nur für die menschliche Bindehaut, und bei dieser Unstimmigkeit muß man sich doppelt davor hüten, die Verhältnisse von diesem Versuchstier auf den Menschen zu übertragen.

Unter den 13 mit Ruhrbazillen angestellten Versuchen war das Argentum nitricum-Sekret sicher bakterizid in 9 Fällen, unter ihnen, was vielleicht bemerkenswert ist, waren alle die, wo die Einsaat kleiner war (600, 900, 1040, 1170, in den anderen betrug sie bis zu 3900); viermal war aber nur eine mehr oder weniger ausgesprochene Wachstumshemmung zu konstatieren (Einsaat 1200, 2210, 2340, 3900). Nach Inaktivierung bei 56° (im ganzen 8 mal) war es einmal unwirksam (Einsaat 2080), 3 mal wachstumshemmend, 4 mal bakterizid (600, 900 bis 3900), Inaktivierung auf 60° hob 8 mal die Wirkung auf, 5 mal nicht. Zellendigest mit physiologischer NaCl-Lösung (6 mal) tötete 3 mal ab, inaktiviert wurde er stets. Digest mit Tränenflüssigkeit war nie wirksam, die normale Tränenflüssigkeit besaß nie bakterizide Eigenschaften. In aktivem Serum waren stets die Bazillen abgetötet, in bei 56° und 60° inaktiviertem stets ausgewachsen.

Die Wirkung auf Typhusbazillen (Einsaat zwischen 1200 und 4000) wurde 8 mal geprüft, aktives Argentum nitricum-Sekret erwies sich 5 mal wirksam, 2 mal hemmte es das Wachstum, 1 mal wuchsen die Keime aus. Auf 56° erwärmt tötete es 4 mal ab, 2 mal gar nicht, ebenso bei Erwärmung auf 60°. Durch Erhitzen auf 80° wurde es inaktiviert. Tränen selbst waren ohne Wirkung. NaCl-Digest wirkte 3 mal bakterizid, einmal hemmte es, 2 mal nicht. Auf 56° erwärmt hemmte das Digest 1 mal, 2 mal nicht; durch 60° wurde es von 6 malen 4 mal inaktiviert, 1 mal hemmte es, 1 mal tötete es ab. Aktives Serum war stets bakterizid, inaktives nie.

Die fünf Versuche mit Staphylococcus pyogenes aureus (Einsaat 3000 bis 8000) hatten folgendes Resultat: Aktives Argentumsekret tötete 3 mal ab, 2 mal war eine nur schwache Hemmung zu bemerken. Erwähnenswert dabei ist, daß in diesen beiden Fällen dasselbe Sekret Ruhrbazillen abtötete. Nach Erwärmung auf 56° war nur 1 mal eine Hemmung zu konstatieren, 4 mal keine Wirkung. 60° inaktivierten stets. Tränendigest hemmte 1 mal stark, 1 mal schwach, 3 mal gar nicht. Tränen allein hemmten 3 mal schwach, 2 mal nicht. Aktives Serum hemmte 5 mal.

Diphtheriebazillen, Einsaat 50, Ausstrich auf Löfflerplatten, wurden durch aktives Argentumsekret gehemmt, wuchsen in allen anderen Röhrchen aus.

Streptokokken (Einsaat 200, 400, 600, 650, 650, 1300), 6 mal geprüft, wurden 4 mal stark, 2 mal schwach gehemmt in aktivem Argentumsekret. Nach Erwärmung auf 56° hemmte dieses nur noch 1 mal, 4 mal schwach, 1 mal gar nicht; auf 60° erhitzt hemmte es 1 mal stark, 1 mal schwach, 4 mal gar nicht. Der Tränendigest hemmte 4 mal schwach, 2 mal gar nicht. Inaktiviert war es stets unwirksam. Aktives Serum hemmte 2 mal, 4 mal gar nicht, ebenso hatten Tränen keine abtötende Fähigkeit.

Pneumokokken (Einsaat 120, 200, 400), Ausstrich auf Blutplatten 3 mal untersucht, wurden in aktivem Argentumsekret 1 mal abgetötet, 2 mal gehemmt; hemmend verhielt sich das Sekret auch nach Erwärmung auf 56° und 60°. Tränendigest hemmte 1 mal, 2 mal nicht, inaktiviert war es ohne Einfluß. Im Serum und in normalen Tränen wuchsen die Pneumokokken aus.

Mit den anderen noch milder wie die Höllensteinlösungen wirkenden Adstringentien wurden ebenfalls einige Versuche angestellt. Diese ergaben eine bedeutend geringere Auswanderung von Leukozyten, so daß der Bodensatz der zentrifugierten Röhrchen kleiner war. Auch die Reizung der Bindehaut war viel schwächer. Ich fand nach Einträufelung von Protargol (20 Prozent) und Zink (0·5 Prozent) gegen Typhus- und Dysenteriebazillen eine schwache Wirkung des aktiven Konjunktivalsekretes, das durch 56° inaktiviert wurde, die Digeste waren nicht wirksam.

Ich untersuchte ferner die Wirkung des nach Argentum nitricum-Instillation auftretenden Sekretes verschieden lange Zeit (3, 6, 12 und 24 Stunden) nach der Anwendung des Mittels, um einmal festzustellen, wie lange danach die Konjunktivalflüssigkeit noch wirksam sei, und zweitens, ob die Art der Wirkung dann anders würde. Nach 3 Stunden war die Bindehaut sehr stark gerötet und geschwollen, mit fibrinös eitrigem Belag bedeckt, fast ebenso noch nach 6 Stunden. Nach 12 Stunden waren Schwellung und Sekretion schon erheblich zurückgegangen, nach 24 Stunden



endlich war wohl noch Gefäßinjektion und Schwellung, aber nur einzelne aus Fibrin und Leukozyten bestehende Schleimfäden vorhanden.

A 1 und A 3 (Argentumsekret nach $^1/_2$ und 6 Stunden) stammten vom Tage vorher, A 2, A 4, A 5 (nach 3, 12 und 24 Stunden) vom selben Tage. Sie wurden zentrifugiert, der Bodensatz mit der gleichen Menge normaler Tränenflüssigkeit aufgefüllt und $^1/_2$ Stunde in den Brutschrank bei 38° gestellt, danach ebenfalls zentrifugiert, mit D 1 bis D 5 bezeichnet.

Einsaat Dysenterie (F.) 1 Öse einer 18stündigen Agarkultur in 10 ccm Bouillon aufgeschwemmt, davon 1 Tropfen zu 3 Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit, Platten angelegt nach 2 und 4 Stunden mit einer Normalöse. Dieselben Proben wurden nach halbstündiger Erhitzung des Sekretes auf 58° angestellt.

Tabelle XI.

		sofort	2 Stunden	4 Stunden
1.	3 Tropfen A 1 + 1 Tropfen Dys.	1560	0	0
2.	„ A 2 + „ „		200	200
3.	„ A 3 + „ „		200	0
4.	„ A 4 + „ „		800	3000
5.	„ A 5 + „ „		400	2000
6.	„ D 1 + „ „		500	2000
7.	„ D 2 + „ „		1000	11050
8.	„ D 3 + „ „		1000	20800
9.	„ D 4 + „ „		600	14300
10.	„ D 5 + „ „		2000	7800
11.	„ A 1 58° + „ „	1560	0	0
12.	„ A 2 „ + „ „		500	8380
13.	„ A 3 „ + „ „		0	0
14.	„ A 4 „ + „ „		500	1000
15.	„ A 5 „ + „ „		500	10400
16.	„ D 1 „ + „ „		400	500
17.	„ D 2 „ + „ „		600	2000
18.	„ D 3 „ + „ „		600	2000
19.	„ D 4 „ + „ „		400	5600
20.	„ D 5 „ + „ „		1500	8320
21.	„ Tränen + „ „		3000	18200
22.	„ „ 58° + „ „		2000	9100
23.	„ NaCl + „ „	1430	1500	13000

Es läßt sich im großen und ganzen eine Abnahme der bakteriziden Kraft der Flüssigkeit proportional der Zeit, die seit der Einträufelung des Argentum nitricum verstrichen ist, feststellen; besonders nach 12 und 24 Stunden sind die Sekrete erheblich schwächer geworden. Die Sekrete des Kaninchens vom Tage vorher (A 1 und A 3) sind wirksamer wie das am selben Tage entnommene A 2, sie vertragen auch eine halbstündige

Erwärmung auf 58° ohne Einbuße ihrer bakteriziden Fähigkeiten. Von den Digesten ist nur das erste einigermaßen kräftig.

Dieselben Flüssigkeiten ergaben mit Typhuseinsaat folgendes:

Tabelle XII.

		sofort	2 Stunden	4 Stunden
1.	3 Tropfen A 1 + 1 Tropfen Ty.	3[illegible]00	0	100
2.	„ A 2 + „ „		50	100
3.	„ A 3 + „ „		200	800
4.	„ A 4 + „ „		800	1000
5.	„ A 5 + „ „		2000	600
6.	„ D 1 + „ „		6500	18000
7.	„ D 2 + ausgefallen			
8.	„ D 3 + 1 Tropfen Ty.		11310	∞
9.	„ D 4 + „ „		9500	∞
10.	„ D 5 + „ „		5200	∞
11.	„ A 1 58° + „ „		0	0
12.	„ A 2 „ + „ „		1200	13000
13.	„ A 3 „ + „ „		400	200
14.	„ A 4 „ + „ „		6500	∞
15.	„ A 5 „ + „ „		6500	∞
16.	„ D 1 „ + „ „		500	∞
17.	„ D 2 „ + ausgefallen			
18.	„ D 3 „ + 1 Tropfen Ty.		3500	∞
19.	„ D 4 „ + „ „		5590	∞
20.	„ D 5 „ + „ „		9750	∞
21.	„ Tränen + „ „		19500	∞
22.	„ „ 58°30 + „ „		20000	∞
23.	„ NaCl + „ „	3380	19000	∞

Hier ist die Wirkung der Flüssigkeit ähnlich, wenn auch schwächer (stärkere Aussaat?).

Folgender Versuch mit Typhusbazillen und Staphylococcus aureus war ähnlich angeordnet, diesmal waren A 1, A 2 und A 3 einen Tag alt, die anderen wurden gleich nach ihrer Gewinnung verarbeitet.

Tabelle XIII.

a) Typhusbazillen (U.).

		sofort	2 Stunden	4 Stunden
1.	3 Tropfen A 1 + 1 Tropfen Ty.	3120	0	0
2.	„ A 2 + „ „		600	50
3.	„ A 3 + „ „		3120	6760
4.	„ A 4 + „ „		2860	13000
5.	„ A 5 + „ „		3510	∞



Tabelle XIII. (Fortsetzung.)

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
6. 3 Tropfen A 1 60° + 1 Tropfen Ty.		5200	2000
7. „ A 2 „ + „ „		4550	∞
8. „ A 3 „ + „ „		4160	∞
9. „ A 4 „ + „ „		5460	∞
10. „ A 5 „ + „ „		5590	∞
11. „ Tränen + „ „	2990	3510	∞
12. „ „ 60° + „ „		5070	∞

b) Staphylococcus pyogenes aureus.

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. 3 Tropfen A 1 + 1 Tropf. Staph.	4160	500	600
2. „ A 2 + „ „		20	3
3. „ A 3 + „ „		10	3
4. „ A 4 + „ „		10	5
5. „ A 5 + „ „		50	30
6. „ A 1 60° + „ „		2600	∞
7. „ A 2 „ + „ „		2860	6000
8. „ A 3 „ + „ „		3380	∞
9. „ A 4 „ + „ „		5720	∞
10. „ A 5 „ + „ „		3120	∞
11. „ Tränen + „ „	4200	50	50
12. „ „ 60° + „ „		2600	∞
13. „ Serum + „ „		50	1000

Auf Typhusbazillen haben nur A 1 und A 2 abtötend bzw. hemmend gewirkt, die anderen nicht mehr. Thermostabilität (bei 60°) war nur bei **A 1** und auch da nur schwach zu konstatieren. Kräftiger war die Wirkung auf Staphylokokken, aber auch aktive Tränen töteten sie ab, so daß wir auf dies Resultat nicht viel geben können.

Da ich auch in einzelnen Fällen bemerkt zu haben glaubte, daß bei geringerer Einsaat die Bakterizidie der untersuchten Flüssigkeiten stärker wirksam und sicherer thermostabil war, habe ich diesen Punkt in einigen Versuchen noch zu klären versucht. Es scheint in der Tat, daß die Wirksamkeit dann besser ist, doch wurden auch in den Untersuchungen mit größerer Keimzahl die Mikroorganismen stets noch vom aktiven Blutserum prompt abgetötet (außer Pneumokokken, Diphtherie, Streptokokken und vereinzelten Staphylokokken). Ich lasse einen Versuch hier folgen; von den Bazillen wurde zunächst eine Öse in 10 ccm NaCl-Bouillon aufgeschwemmt, hiervon wiederum 1 ccm mit 9 ccm verdünnt.



Tabelle XIV.

a) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. 3 Tropf. Arg. Sekr. + 1 Tropf. Dys.	500	0	0
2. „ „ 58° + „ „		50	0
3. „ Digest + „ „		200	500
4. „ „ 58° + „ „		150	100
5. „ Tränen + „ „		2000	∞
6. „ NaCl + „ „	300	800	∞
b) Typhusbazillen (U.).			
1. 3 Tropf. Arg. Sekr. + 1 Tropf. Ty.	500	10	0
2. „ „ 58° + „ „		400	200
3. „ Digest + „ „		100	2000
4. „ „ 58° + „ „		300	500
5. „ Tränen + „ „		1500	∞
6. „ NaCl + „ „	500	800	∞

In diesem Falle hat also das Sekret nach Argentumeinträufelung sowohl Dysenterie- wie Typhusbazillen abgetötet, auf 58° erhitzt wenigstens Dysenteriebazillen vernichtet, Typhusbazillen gehemmt. Auch in Digesten wuchsen beide Bazillen im Vergleich zu den Kontrollflüssigkeiten, aktiven normalen Tränen und Kochsalzlösung, nicht gut.

Eine andere Art, die Konjunktiven zu reizen, bestand in der Einwirkung von Formaldehyddämpfen. Ich gewann sie aus Autan, dem Wasser zugesetzt war. Das sich entwickelnde gasförmige Formaldehyd wurde durch eine dünne Glasröhre auf die ektropionierten Lider eines normalen Kaninchens gerichtet. Es entstand sofort lebhaftes Tränen, dem bald schleimig-eitrige, reichlich Leukozyten enthaltende Sekretion folgte, die mehrere Stunden anhielt. Das Sekret wurde $^1/_2$, 3 und 6 Stunden danach mit Watte aufgesogen, zentrifugiert und dann die überstehende Flüssigkeit wie sonst untersucht. Ich lasse einen Versuch folgen, die anderen zwei verliefen analog.

Tabelle XV.

a) Dysenteriebazillen (Förster).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Tränen nach $^1/_2$ Std. + 1 Tropf. Dys.	400	15	10
2. „ „ $^1/_2$ „ 58° + „ „		600	∞
3. „ „ 3 „ + „ „		5	2
4. „ „ 3 „ 58° + „ „		300	5270
5. „ „ 6 „ + „ „		3	20
6. „ „ 6 „ 58° + „ „		300	400
7. physiolog. NaCl + „ „	500	∞	∞



b) Staphylococcus aureus (Sepsis).

	sofort	2 Stunden	4 Stunden
1. Tränen nach 1/2 Std. + 1 Tr. Staph.	200	20	10
2. „ „ 1/2 „ 58° + „ „		1000	∞
3. „ „ 3 „ + „ „		2	50
4. „ „ 3 „ 58° + „ „		400	20
5. „ „ 6 „ + „ „		10	30
6. „ „ 6 „ 58° + „ „		800	26000
7. physiolog. NaCl + „ „	150	∞	∞

Entsprechende Versuche stellte ich nach Reizung mit Ammoniakdämpfen und mit Crotonöl an. Letzteres empfahl sich besonders deshalb, weil es Bakterien gegenüber fast indifferent ist und daher eine etwaige Beimengung davon nicht störend sich der Sekretwirkung zugesellt.

Die Resultate waren folgende: Das aktive Sekret wirkte bakterizid, seine Kraft wurde aber durch Erwärmen fast stets aufgehoben.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß das durch Argentum nitricum-Einträufelung entstehende Bindehautsekret des Kaninchens in vitro in aktivem Zustande Dysenterie- und Typhusbazillen in etwa $^2/_3$ der Fälle abtötet; durch $^1/_2$- bis $^3/_4$stündiges Erwärmen auf die gewöhnlichen Inaktivierungstemperaturen büßt es nicht immer seine Wirksamkeit ein, nach $^1/_2$stündigem Aufenthalt im Wasserbade von 60° ist es aber gegen Ruhrbazillen meist, gegen Typhusbazillen fast stets unwirksam. Sehr viel schwächer wirken die Digeste mit physiologischer Kochsalzlösung oder normaler Tränenflüssigkeit, die durch 56° und 60° stets inaktiviert wurden. Normale Tränen hatten kein bakterizides Vermögen. Weniger stark war die Wirkung des Argentumsekretes auf Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Diphtherie; nach Inaktivierung fehlte sie fast ganz. Auch die Digeste erwiesen sich als schwach wirksam und wurden durch die gewöhnlichen Temperaturen inaktiviert. Die normalen Tränen erwiesen sich in der Minderzahl der Fälle als schwach wachstumshemmend gegen Staphylokokken, das aktive Serum war gegen Pneumokokken und Diphtherie stets unwirksam, meist auch gegen Streptokokken. Dagegen wurden die Staphylokokken meist stark geschwächt.

Leukozytenhaltiges Konjunktivalsekret, das auf andere Reize hin (Protargol, Zink, Formaldehyd, Ammoniak, Crotonöl) gebildet wurde, besaß nur eine thermolabile Bakterizidie.

Ich stellte nun, um die Eigentümlichkeiten der Silberwirkung aufzuklären, Versuche an, bis zu welchen Verdünnungen Argentum nitricum in vitro der Tränenflüssigkeit zugesetzt bakterizid wirkte. Es ergab sich, daß die Grenze meist bei einer Verdünnung von 1 : 500 einer 2 prozent. Stammlösung lag.

Ich ging so vor, daß ich diese zuerst mit destilliertem Wasser verdünnte und dann zu 3 Tropfen Tränenflüssigkeit 1 Tropfen der Argentumlösung zusetzte, der wahre Gehalt an Argentum betrug demnach nur noch $^1/_{200}$ der angegebenen Zahlen, z. B. bei Verdünnung 1 : 500 der 2 prozent. Lösung nur 1 : 100000. Diese Mischungen blieben sodann 1 Stunde in Berührung und wurden auch höheren Temperaturen ausgesetzt, dann wurden Bazillen eingesät. Geprüft wurden Typhus- und Dysenteriebazillen, als Kontrolle diente die normale Tränenflüssigkeit, die stets die eingesäten Keime auswachsen ließ. Auch hier wurden immer Vergleiche mit erhitzten Flüssigkeiten angestellt.

Ich lasse einige Versuche folgen:

Tabelle XVI.

a) Dysenteriebazillen.

		sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{100}$ + 1 Tropf. Dys.	3240	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 56° + „		20	0
3.	„ „ + „ „ „ 60° + „		ausgefallen	
4.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{200}$ + „		600	0
5.	„ „ + „ „ „ 56° + „		800	0
6.	„ „ + „ „ „ 60° + „		ausgefallen	
7.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{500}$ + „		800	0
8.	„ „ + „ „ „ 56° + „		5200	∞
9.	„ „ + „ „ „ 60° + „		2340	∞
10.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{1000}$ + „		800	10000
11.	„ „ + „ „ „ 56° + „		2000	∞
12.	„ „ + „ „ „ 60° + „		2340	∞
13.	„ „ + „ NaCl + „	3250	6110	∞
	b) Typhusbazillen.			
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{100}$ + 1 Tropf. Ty.	2210	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 56° + „		20	0
3.	„ „ + „ „ „ 60° + „		ausgefallen	
4.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{200}$ + „		200	0
5.	„ „ + „ „ „ 56° + „		0	0
6.	„ „ + „ „ „ 60° + „		ausgefallen	
7.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{500}$ + „		20	0
8.	„ „ + „ „ „ 56° + „		5000	∞
9.	„ „ + „ „ „ 60° + „		3770	∞
10.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{1000}$ + „		910	52000
11.	„ „ + „ „ „ 56° + „		2000	∞
12.	„ „ + „ „ „ 60° + „		2990	∞
13.	„ „ + „ NaCl „ + „	2600	3120	∞

Tabelle XVII.

a) Dysenteriebazillen.

		sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{100}$ + 1 Tropf. Dys.	2900	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		0	0
3.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		500	0
4.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{200}$ + „		600	0
5.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		400	0
6.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		0	0
7.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{500}$ + „		1000	300
8.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		3510	5980
9.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		2800	∞
10.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{1000}$ + „		3640	5200
11.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		4680	∞
12.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		8840	∞
13.	„ „ + „ NaCl + „	2600	4800	∞

b) Typhusbazillen.

		sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{100}$ + 1 Tropf. Ty.	3200	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		0	0
3.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		0	0
4.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{200}$ + „		500	0
5.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		200	0
6.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		600	0
7.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{500}$ + „		1000	300
8.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		6890	∞
9.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		7200	∞
10.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{1000}$ + „		1000	13000
11.	„ „ + „ „ „ 56°+ „		6760	∞
12.	„ „ + „ „ „ 60°+ „		26000	∞
13.	„ „ + „ NaCl + „	3000	3640	∞

Es ergab sich also, daß auch die bakterizide Wirkung der Verbindung, die das Argentum nitricum mit der Tränenflüssigkeit eingegangen war, in gewissen Verdünnungen, die an der Grenze seiner Wirksamkeit lagen, durch Temperaturen von 56° und 60° zu beseitigen war, wie die der Alexine des Serums, obwohl die Tränen als solche keine bakteriziden Eigenschaften besaßen.

In einigen weiteren Versuchen wendete ich Temperaturen von 40° bis 80° — alle halbstündig — an.



Tabelle XVIII.

a) Dysenteriebazillen.

		sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{10}$ + 1 Tropf. Dys.	4900	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
3.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
4.	„ „ + „ „ „ 80° + „		0	0
5.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{50}$ + „		0	0
6.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
7.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
8.	„ „ + „ „ „ 80° + „		13000	∞
9.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{100}$ + „		0	0
10.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
11.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
12.	„ „ + „ „ „ 80° + „		15600	∞
13.	„ „ + „ NaCl „ + „	5200	14160	∞

b) Typhusbazillen.

		sofort	2 Std.	4 Std.
1.	3 Tropf. Tränen + 1 Tropf. Arg. nitr. $^1/_{10}$ + 1 Tropf. Ty.	1800	0	0
2.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
3.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
4.	„ „ + „ „ „ 80° + „		0	0
5.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{50}$ + „		0	0
6.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
7.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
8.	„ „ + „ „ „ 80° + „		3380	∞
9.	„ „ + „ Arg. nitr. $^1/_{100}$ + „		0	0
10.	„ „ + „ „ „ 40° + „		0	0
11.	„ „ + „ „ „ 60° + „		0	0
12.	„ „ + „ „ „ 80° + „		4160	∞
13.	„ „ + „ NaCl + „	1950	12210	∞

Wir sehen also, daß durch halbstündiges Erwärmen auf 80° auch die Verdünnung $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$ inaktiviert worden ist.

Der Schluß lag nahe, daß dies nur möglich war durch die Verbindung der Höllensteinlösung mit dem organischen Eiweiß der Tränen. Bewiesen wurde es dadurch, daß, wenn in obigen Versuchen die Tränenflüssigkeit durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt wurde, eine Inaktivierung nicht gelang. Die Grenze der Wirksamkeit lag hier noch höher, etwa bei $^1/_{2000}$ der 2 prozent. Lösung. Doch kommt dabei wohl auch das Fehlen jeglicher Ernährungsflüssigkeit in Betracht.

Ich stellte auch Versuche an, ob das Protargol, das eine Eiweißverbindung des Argentum nitricum ist, ebenfalls inaktiviert werden kann, doch gelang mir dies nicht; ebensowenig kam ich zu einem Resultat,

als ich aktives und inaktives Serum und ihre Verdünnungen mit Höllensteinlösungen zusammenbrachte und dann höhere Temperaturen einwirken ließ.

Vergleichen wir nun die hier mitgeteilten experimentellen Resultate mit denen Schneiders, so wird deren Richtigkeit in vieler Hinsicht bestätigt. Das aktive Sekret der Konjunktiven nach Argentum nitricum-Einträufelung war in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bakterizid (11 von 15, 7 von 10, 3 von 5, 4 von 6), sonst wenigstens wachstumshemmend. Aktives Serum freilich wirkte im großen und ganzen stärker, auch Strepto- und Staphylokokken wurden in einem Teil der Versuche wenigstens durch Serum im Wachstum gehemmt, nur Pneumokokken und Diphtheriebazillen nicht. Protargol- und Zinkapplikation wirkten wie bei Schneider nur schwach.

Was die Thermostabilität dieser Sekrete anlangt, so stimmen meine Ergebnisse weniger mit denen Schneiders überein. Die Sekrete hielten allerdings zum Teil eine Erwärmung auf 56° oder 60° aus, während das Serum in denselben Versuchen inaktiviert wurde (die verschiedenen Röhren wurden stets in demselben Wasserbad zugleich erwärmt). In vielen anderen Fällen erwiesen sie sich aber als thermolabil.

Sind nun auch die Schlußfolgerungen Schneiders einleuchtend, daß die Bakterizidie der Sekrete auf ihrem Gehalt an Leukin beruht?

Der wichtigste Einwand, der zumal gegenüber den Silberversuchen auf der Hand liegt, ist folgender: Bleibt nicht in den auf die beschriebene Art gewonnenen Konjunktivalflüssigkeiten ein Rest der angewendeten Adstringentien enthalten? Es ist ja bekannt, daß die antiseptisch wirkenden Stoffe, wenn sie auch in der Berührung mit den Geweben des menschlichen Körpers keine starke bakterizide Wirkung entfalten, doch im Reagensglase noch in viel stärkeren Verdünnungen keimtötend wirken. Diese Gegenfrage hat sich natürlich auch Schneider gestellt. Er verneint sie aus folgenden Gründen: Auch wenn die nach Silbernitratwirkung ausgewanderten Leukozyten mit frischer Tränenflüssigkeit zusammengebracht werden, verleihen sie ihr bakterizide Fähigkeiten. Zweitens wurde das eingeträufelte Argentum nitricum stets sehr sorgfältig neutralisiert und des öfteren nicht das mit den ersten Wattebäuschen gewonnene Sekret, sondern das aus den darauf eingelegten verwendet. Dieses erwies sich ihm ebenso wirksam. Drittens wurde einmal der Bindehautsack mit neutralisiertem Argentum nitricum ausgespült und das darauf gewonnene Sekret verhielt sich indifferent.

Hiergegen müssen meines Erachtens folgende Einwände geltend gemacht werden:



Zwingend würde die Schneidersche Auffassung durch den chemischen Nachweis von Spuren von Argentum in den gewonnenen Flüssigkeiten widerlegt werden. Dieses läßt sich aber nur wiederfinden, wenn der Gehalt mindestens etwa $^1/_{1000}$ beträgt. Damit ist aber die Grenze der biologischen Wirksamkeit des Silbers noch lange nicht erreicht. Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, wirkt es noch mit Tränen vermischt aktiv bis zu 1:100000. Ein chemischer Nachweis des Silbers kann also nicht erwartet werden. Daß die Silberbeimischungen nur winzig sein können, liegt ja auf der Hand. Für die Möglichkeit, daß sie wirklich etwa in der genannten Höhe, einmal etwas darüber, einmal etwas darunter liegen, könnte man den Umstand anführen, daß in einem Teil der Versuche die Inaktivierung durch 56 bis 60° eintrat, ein anderes Mal nicht. Das entspricht dem Verhalten einer Argentum nitricum-Lösung, die auf 1:100000 etwa verdünnt ist. Dieser Umstand wäre sonst nicht leicht zu erklären, da ich stets sehr sorgfältig zu Werke ging und die Kontrollen stets stimmten. Gäben die Leukozyten regelmäßig einen bestimmten Stoff ab, so müßten seine Wirkungen gleichmäßiger sein. Solche winzigen Reste Argentum können wohl auch in der Flüssigkeit der zweiteingelegten Wattebäusche enthalten sein.

Ganz etwas anderes ist es natürlich, wenn man neutralisierte Silbernitratlösung nimmt. Dieser fehlt die aggressive Wirkung auf die Gewebe des Körpers. Sie verbindet sich daher auch nicht mit ihnen, sondern wird sofort abfließen. Jedenfalls läßt sich daraus absolut kein Schluß auf das Verhalten der aktiven Lösung ziehen. Meiner Ansicht nach kann man mit viel größerem Rechte aus diesem Versuche den Gedanken ableiten, daß die wirksamen Stoffe der nach Argentum nitricum-Einträufelung entstandenen Sekrete infolge Reizung des Gewebes aus ihm bzw. den Gefäßen austreten; denn gerade diese Reizung fällt bei Anwendung der neutralisierten Lösung fort.

Liegt nicht auch ein gewisser Widerspruch darin, daß die Adstringentien die Leukozyten zur Abgabe der Leukine veranlassen sollen, während andererseits behauptet wird, in dem auf ihre Anwendung hin nach einiger Zeit auftretenden Sekret seien sie (die Adstringentien) nicht mehr vorhanden, sondern seine Wirkung beruhe lediglich auf den Leukinen? (Die Leukozyten treten nach Schneider etwa 10 bis 15 Minuten post instillationem in nicht geringer Zahl, nach $^1/_2$ Stunde zahlreicher auf und nehmen dann eine Zeitlang noch zu, so daß sie dem Sekret ein milchiges Aussehen verleihen.)

Solange der Beweis nicht erbracht ist, daß in dem Sekret nach Argentumanwendung keine Spur der chemisch wirksamen Substanz mehr enthalten ist (und ich sehe nicht, wie er gegeben werden soll), sind die



anderen differentialdiagnostischen Momente (Fehlen der Hämolyse, Wirkung auch gegen Mikroorganismen, die dem Alexin des Serums widerstehen) von geringer Bedeutung, denn sie werden ungezwungener erklärt durch eine gemeinsame Aktion von Alexin und dem chemischen Stoff. Das erstere kann sehr wohl zur Hämolyse zu schwach sein, zur Bakterizidie aber völlig genügen, besonders im Verein mit dem Desinfiziens. Auch Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken, von denen Schneider behauptet, sie unterlägen der Wirkung der Serumschutzstoffe nicht, gehen gar nicht so selten im Serum zugrunde, wie es auch bei mehreren meiner Versuche geschah. Ähnliches berichten auch zur Nedden (a. a. O.) und Römer (29) von Pneumokokken. Wir dürfen ferner nie den großen Unterschied vergessen, der zwischen Versuchen in vitro und Vorgängen im lebenden Organismus besteht. Unter anderem kommt gerade bei den genannten Mikroorganismen die Phagozytose zweifellos unterstützend hinzu, wovon man sich z. B. im Verlaufe eines Ulcus serpens oft überzeugen kann (s. auch Römer). Auch findet in vivo stets ein neues Zuströmen von Alexin statt, und rein mechanisch wird ein Teil der Bakterien mit abgestoßenen Epithelien und Tränen entfernt.[1]

Ich glaube demnach, daß das Argentum nitricum nicht das geeignete Mittel ist, die Existenz und Tätigkeit des Leukins im Bindehautsack zu beweisen. Mit anderen Mitteln, die als Desinfizienten nicht so scharf wirken, wie Protargol und Zink, konnte ich nicht entfernt eine so starke Bakterizidie des Konjunktivalsekretes erzielen, und dieses war bei den gewöhnlichen Temperaturen zu inaktivieren. Das letztere war ebenso der Fall bei Sekret nach Anwendung von anderen Chemikalien, wie Formaldehyd und Crotonöl.

Das Resultat des zweiten Teiles der Arbeit[2] glaube ich kurz in folgendem zusammenfassen zu können:

Die normale Konjunktivalflüssigkeit ist nicht bakterizid.

Durch die Anwendung der Adstringentien und durch andere Reize — wozu auch die Infektion mit Mikroorganismen zu rechnen ist — wird das

[1] Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch auf einen Versuch Schneiders (a. a. O.) hinweisen (Versuch XXVII): Einem Kaninchen wurde 20 Min. nach Arg. nitricum-Instillation etwas Pneumokokkenbouillonkultur in den Bindehautsack geträufelt. Das Tier starb an Pneumokokkensepsis, in Ausstrichen von der Conjunctiva fand sich keine nennenswerte Phagozytose, wohl extrazellulär degenerierte Pneumokokken. Die Leukine waren also bei Versagen der Phagozytose nicht imstande, die Infektion zu hindern!

[2] Das des ersten Teiles ist S. 223ff. angegeben.



Sekret stärker eiweißhaltig und enthält Fibrin und Leukozyten. Es verfügt dann über bakterienfeindliche Stoffe, deren Abgrenzung von den Serumalexinen aber nicht bewiesen ist. Daher liegt es am nächsten, die Bakterizidie mit dem stärkeren Gehalt an Alexinen in Zusammenhang zu bringen, wie es bisher allgemeine Ansicht war. Einzelne Unterschiede treten wohl bisweilen hervor, doch liegt gerade in ihrer Inkonstanz und verschiedenen Intensität ein Hinweis darauf, daß sie in mehreren Faktoren begründet liegen, die völlig gleich zu machen, doch nicht gelingen wird. Als solche sehe ich z. B. an die wenn auch geringe Beimischung der die Sekretion herbeiführenden Chemikalien, die nicht sicher ausgeschlossen werden kann, und eine mehr oder weniger starke Konzentration der übertretenden Serumbestandteile.

Aber auch aus dem klinischen Bilde und dem Verlauf von Augenerkrankungen kann meines Erachtens das Vorhandensein von bakteriziden Stoffen, die von Leukozyten stammen, nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Dieser Versuch scheitert daran, daß die Wirkung von anderen schützenden Agentien, hauptsächlich Serumbestandteilen, nicht auszuschließen ist. Manche Erscheinungen könnten ja den Gedanken nahe legen. Wir sehen z. B. nicht selten beim Ulcus serpens, daß vom Limbus her Leukozyten auf das Geschwür zuwandern, dieses aber nicht erreichen. Dieser Umstand wird so erklärt, daß Giftstoffe der Bakterien die weißen Blutkörperchen am weiteren Vordringen hindern. Es wäre aber denkbar, daß sie doch nicht ganz ohne Einfluß auf den infektiösen Prozeß bleiben, sondern daß wirksame Stoffe aus ihnen sich dem Gewebe mitteilen und an der Bekämpfung der Pneumokokken teilnehmen. Ähnlich verhält es sich mit dem Hypoyon, dessen Eiterkörperchen auch nicht in direkte Berührung mit dem Krankheitsherd treten. Die Leukozyten, die in dem infiltrierten Rand des Ulcus sich befinden, stammen wenigstens zum überwiegenden Teil aus dem Bindehautsack, nicht aus den beiden soeben genannten Depots.

Ähnliche Bilder finden sich auch bei anderen Infektionen der Cornea, z. B. bei der Keratitis disciformis, der Variolainfektion, beim Ringabszeß usw. Da die Leukozyten gewebeeinschmelzende Stoffe absondern, liegt der Gedanke an eine Produktion anderer antibakterieller nicht allzufern. Daß diese im Innern der weißen Blutkörperchen existieren, beweisen uns ja, von der Vernichtung der Keime durch Phagozytose abgesehen, unsere eigenen im ersten Teile dieser Arbeit berichteten Versuche. Ein strenger Beweis dafür, daß diese aber auch unter natürlichen Bedingungen extrazellulär wirksam sind, läßt sich aus der klinischen Beobachtung nicht erbringen.



Literatur-Verzeichnis.

1. Metschnikoff, Zusammenfassend in Kolle-Wassermanns *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* Bd. IV.

1a. Derselbe, *Annales de l'Inst. Pasteur.* 1889.

2. M. Hahn, Kolle-Wassermanns *Handbuch.* Bd. IV. Dort auch die ältere Literatur.

3. R. Pfeiffer, u. a. *Verhandlungen des internat. Hygienekongr.* Brüssel 1903.

4. H. Buchner, *Münchener med. Wochenschrift.* 1894.

5. M. Hahn, *Archiv für Hygiene.* Bd. XXV.

6. Bail, *Ebenda.* Bd. XXX.

7. Derselbe, *Ebenda.* Bd. XXXII.

8. Schattenfroh, *Ebenda.* Bd. XXXI u. XXXIII.

9. Pettersson, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXXV, XXXIX, XL, XLII, XLV, XLVI, L.

9a. Derselbe, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Ref. 2358.

10 Weil, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. LIX.

11. Bail, *Archiv f. Hygiene.* Bd. LXXIII.

12. Weil, *Ebenda.* Bd. LXX u. LXXI. — *Verhandl. des mikrobiol. Kongresses.* 1909.

13. Gruber und Futaki, *Münchener* und *Deutsche med. Wochenschrift.* 1907.

14. Schneider, *Archiv f. Hygiene.* Bd. LXX.

15. Much, *Münchener med. Wochenschrift.* 1908 u. 1909. — Referat eines Vortrages im Ärzteverein Hamburg. *Berliner klin. Wochenschr.* 1911.

16. Dold, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XXXVI.

17. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. *Münchener med. Wochenschrift.* 1908.

18. Kruse und Bonaduce, Zieglers *Beiträge.* 1893. Bd XII.

19. Kruse und Pansini, *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. XI.

20. Axenfeld, *Bakteriologie des Auges.*

21. Plaut und v. Zelewski, *Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde.* 1901.

22. Bernheim, Deutschmanns *Beiträge.* Hft. VIII.

23. Marthen, *Ebenda.*

24. Bach, *Archiv f. Ophthalmologie.* Bd. XL.

25. Derselbe, *Ebenda.* — *Zeitschrift f. Augenheilkunde.* Bd. XI.

26. Römer, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXII.

27. zur Nedden, *Zeitschrift f. Augenheilkunde.* Bd. XVIII u. XIX. — *Heidelberger Bericht.* 1907. — Graefes *Archiv.* LXV.

28. Schneider, *Archiv f. Ophthalmologie.* Bd. LXXIII.

29. Römer, *Die Serumtherapie der Pneumokokkeninfektion der menschlichen Cornea.* Wiesbaden.

30. Kruse, *Allgemeine Mikrobiologie.* 1910.

31. Derselbe, Über Immunität. *Verhandl. der Naturforscher-Gesellschaft in Köln.* 1908. Bd. II. S. 559.



[Aus der bakteriologisch-hygienischen Abteilung
(Abt.-Vorsteher: Prof. Dr. Sobernheim.)
des städtischen Untersuchungsamtes in Berlin.]
(Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Proskauer.)

Serologische und bakteriologische Befunde bei Ruhruntersuchungen.

Von

Dr. **Waldemar Loewenthal**.

Wenn hier von Ruhruntersuchungen aus dem Berliner städtischen Untersuchungsamt gesprochen werden soll, erhebt sich wohl leicht die Frage, ob denn überhaupt in Berlin Ruhr in nennenswertem Maße vorkommt. Nach Ausweis der Wochenberichte des städtischen Statistischen Amtes sind in Berlin im Jahre 1911 im ganzen fünf Ruhrerkrankungsfälle gemeldet worden, eine Zahl, die so gering ist, daß hiernach Berlin praktisch fast als ruhrfrei angesehen werden könnte.

Den besonderen Anlaß, durch eigene Nachforschungen genauere Anhaltspunkte über die Verbreitung der Ruhr in Berlin zu gewinnen, bot der Umstand, daß in einer in der Nähe gelegenen Irrenanstalt (Anstalt A.), die im wesentlichen mit Patienten aus Berlin belegt wird, wiederholt Ruhrfälle vom Typus Y auftraten.

I. Serologische Untersuchungen.

Der direkte Weg, durch den Nachweis von Ruhrbazillen die Ausbreitung der Ruhr zu ermitteln, kam nicht in Betracht, da ruhrverdächtige Stuhlproben aus der Berliner Bevölkerung nicht zur Untersuchung eingesandt wurden, und anderweitige Stuhlproben nicht in solcher Menge zur Verfügung standen, um zufällige Befunde von Ruhrbazillen mit Wahr-



scheinlichkeit erwarten zu lassen. Ich habe deshalb die Frage so zu entscheiden gesucht, daß ich durch serologische Prüfung an dem Material des Untersuchungsamtes ermittelte, in welchem Umfang bei der Berliner Bevölkerung eine für Ruhr positive Widalsche Serumreaktion zu konstatieren ist. Zu diesem Zwecke habe ich seit März 1911 die im städtischen Untersuchungsamt zu anderweitiger Untersuchung (Wassermannsche Reaktion, Typhus-Widal u. dgl.) eingehenden Blutproben, soweit angängig, auf ihr agglutinatorisches Verhalten gegenüber Ruhrbazillen geprüft.

Über die hierbei angewendete Technik sei kurz folgendes bemerkt:

Die Serumreaktion wurde durchweg makroskopisch angestellt, und zwar mit wenigen Ausnahmen immer mit zwei Y-Stämmen nebeneinander, deren einer im März vorigen Jahres von einem Ruhrfall der Irrenanstalt A frisch isoliert worden war, ferner mit einem Shiga-Kruse-Stamm und häufig noch mit einem Flexner-Stamm und mit anderen Bakterien, auf die ich später noch zu sprechen kommen werde. Die Beobachtung erfolgte nach zweistündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° mit Lupe nach starkem Aufschütteln. Eine Reaktion wurde als positiv für Y-Ruhr nur dann angesehen, wenn in der Verdünnung 1:100 alle beide Y-Stämme vollständig oder zum mindesten so weit agglutiniert waren, daß die wenigen einzeln liegenden Bakterien die Zwischenflüssigkeit doch klar erscheinen ließen; der Agglutinationsgrad wurde häufig mikroskopisch kontrolliert. War die Agglutination auch nur mit einem der beiden Y-Stämme in der 100fachen Verdünnung weniger stark, so galt die Reaktion lediglich als stark angedeutet, ging sie über die Verdünnung 1:50 nicht hinaus, als angedeutet; Agglutination bei 1:25 wurde als negativ angesehen.

Für Shiga-Kruse-Bazillen wurde eine kräftige Agglutination in der Verdünnung 1:50 als positive Serumreaktion angesehen.

Es wurden auf diese Weise von Ende März 1911 bis 31. Januar 1912 417 Blutproben untersucht, die, wie nochmals betont sei, nicht etwa wegen Ruhrverdachts eingesandt worden waren. Die Ergebnisse sind, soweit es sich um Agglutination von Ruhrbazillen des Typus Y handelt, in Tabelle I zusammengestellt; die Agglutination der Flexnerbazillen war, soweit sie geprüft wurde, mit der der Y-Bazillen identisch. Die Reaktion mit Shiga-Kruse-Bazillen ist nicht besonders aufgeführt, da eine isolierte stärkere Agglutination dieser Ruhrerreger nicht gefunden wurde, sondern nur einige Male eine Mitagglutination bei positivem Y-Widal. Eine wesentliche Verbreitung der Ruhr des Typus Shiga-Kruse in Berlin geht also aus diesen Untersuchungen nicht hervor.

Tabelle

Serumreaktion für

Herkunft der Blutproben	Blut eingesandt wegen Verdacht auf **Typhus u. dgl.** Verdacht auf Typhus u. dgl. durch Bakterienbefund oder Serumreaktion **bestätigt.** Serumreaktion für Y-Ruhr					**nicht bestätigt.** Serumreaktion für Y-Ruhr				
	negativ	angedeutet	stark angedeutet	positiv	Summe	negativ	angedeutet	stark angedeutet	positiv	Summe
Waisenhäuser, Fürsorgestellen usw. Kinder	1	—	—	—	1	1	—	—	—	1
Waisenhäuser, Fürsorgestellen usw. Ammen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Irrenanstalt B	1	4	3	—	8	5	1	3	1	10
Andere Irrenanstalten, Siechenhaus	1	—	—	—	1	2	1	2	—	5
Städt. Arbeitshaus	—	—	—	1	1	2	—	—	—	2
Städt. Obdach	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Private	16	7	4	4	31	16	7	5	5	33
Summe:	19	11	7	5	42	26	9	10	6	51

Im Gegensatz hierzu finden wir für die Ruhrbazillen des Typus Y unter 417 Untersuchungen die Serumreaktion 57mal positiv, d. h. in 13·6 Prozent, und stark angedeutet 82mal, d. h. in 19·6 Prozent der untersuchten Proben.

In der Tabelle sind die Blutproben nach ihrer Herkunft und nach dem ursprünglichen Zweck der Untersuchung getrennt, bei den für Typhusuntersuchung eingesandten Proben auch noch danach, ob in dem betreffenden Krankheitsfall der (serologische oder bakteriologische) Befund für Typhus u. dgl. positiv oder negativ war. Die Zahlen in den Einzelgruppen sind z. T. zu gering, um eine Prozentberechnung zuzulassen; immerhin aber kann man erkennen, daß in den Typhusverdachtsfällen die positive Reaktion nicht etwa als Mitagglutination der Ruhrbazillen aufgefaßt werden kann. Denn in beiden Gruppen, in den als Typhus usw. nachgewiesenen wie in den anderen Krankheitsfällen, ist das Verhältnis der Blutproben, die mit Y-Bazillen positiven Widal ergeben, annähernd das gleiche (11·9 Prozent und 12.2 Prozent). Eine Trennung nach dem Ausfall der Wassermannschen Reaktion ist in der Tabelle nicht vorgenommen worden; eine Beziehung zwischen Ruhr-Widal und dieser Reaktion war nicht nachweisbar.

I.

Ruhr, Typus Y.

Blut entnommen für **Wassermannsche Reaktion** Serumreaktion für Y-Ruhr					**Anderweitige Blutproben** Serumreaktion für Y-Ruhr					Gesamtsumme	Positiv in Proz.
negativ	angedeutet	stark angedeutet	positiv	Summe	negativ	angedeutet	stark angedeutet	positiv	Summe		
98	14	15	**5**	132	—	—	—	—	—	134	**3·6**
1	3	7	**5**	16	—	—	—	—	—	16	**31**
13	18	11	**18**	60	—	—	—	—	—	78	**24**
5	2	—	**2**	9	2	1	3	—	**6**	21	**9·5**
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—
8	15	23	**14**	60	1	—	—	**1**	2	62	**24**
18	5	5	**1**	29	4	5	1	—	10	103	**9·7**
143	57	61	**45**	306	7	6	4	**1**	18	**417**	**13·6**

Interessante Resultate ergeben sich, wenn man die Blutproben nach ihrer Herkunft gruppiert. Aus der Irrenanstalt B, die ebenso wie die erwähnte Anstalt A im wesentlichen mit Patienten aus Berlin belegt wird und daher in epidemiologischer Hinsicht gewissermaßen der Berliner Bevölkerung zugerechnet werden kann, wurden 78 Blutproben untersucht. Der hohe Prozentsatz von 24 Prozent positiver Befunde erweckt die Vermutung, daß auch dort Ruhr häufiger vorkommt; tatsächlich wurden neuerdings bei einem typhusverdächtig erkrankten Patienten dieser Anstalt im Stuhl Ruhrbazillen des Typus Y gefunden.

Aus anderen Irrenanstalten gelangten nur wenig Blutproben zur Untersuchung; sie scheinen sich ähnlich zu verhalten, wie die von Privatärzten aus der Berliner Bevölkerung eingesandten Blutproben. Diese ergaben unter 103 Untersuchungen 9·7 Prozent positive und über 13 Prozent stark angedeutete Reaktionen für Ruhr. Am wenigsten beteiligt sind die kleinen Kinder aus den Waisenhäusern, Säuglingsfürsorgestellen, Kinderasylen u. dgl., wo bei 134 Blutuntersuchungen nur 3·6 Prozent positive Befunde erhalten wurden.

Sehr auffällig ist, daß unter 16 Blutproben von Ammen 5, das wären 31 Pozent, einen positiven und 7 einen stark angedeuteten

Ruhr-Widal gaben. Das Material ist aber noch zu gering, und es sollen ausgedehntere Untersuchungen vorgenommen werden, um zu entscheiden, ob hier vielleicht der positive Ausfall der Serumreaktion irgendwie mit der Laktation zusammenhängt, oder ob etwa tatsächlich die Frauen, die in den Waisenhäusern Ammen werden, infolge ihrer Lebensführung und ihrer sozialen Stellung der Gelegenheit zu Ruhrinfektionen in besonderem Maße ausgesetzt sind. Dasselbe Moment trifft auf die aus dem städtischen Obdach stammenden 62 Blutproben mit 24 Prozent positiven und 37 Prozent stark angedeuteten Reaktionen zu. 60 dieser Proben waren auf der zumeist mit Puellae publicae und Polizeigefangenen belegten Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke für die dort auszuführende Wassermannsche Reaktion entnommen worden.[1] Die beiden anderen Sera stammten von Asylisten und gelangten gelegentlich der Methylalkohol-Vergiftungen zur Untersuchung. Wenn irgendwo in Berlin, so muß gerade bei diesen Bevölkerungsschichten eine Ruhrinfektion verhältnismäßig häufig sein.

Aber selbst wenn man diese besonders stark belasteten Gruppen beiseite läßt, bleibt immer noch die unerwartete Tatsache bestehen, daß ich unter den von Privatärzten eingesandten Blutproben von nicht ruhrverdächtigen Personen aus der Berliner Bevölkerung fast in 10 Prozent positive Serumreaktion für Y-Ruhr erhielt.

Nach diesen Befunden darf man wohl ohne weiteres annehmen, daß Ruhr des Typus Y in Berlin keineswegs selten ist, falls man nicht etwa bei der Ruhr dieses Typus überhaupt die Beweiskraft der positiven Serumreaktion für eine stattgehabte Infektion bezweifeln will. Zu einem solchen Bedenken liegt aber nach der allgemeinen Erfahrung, die auch für Ruhr den diagnostischen Wert der Serumreaktion erwiesen hat, eine Berechtigung kaum vor, um so weniger, als ich in meinen Anforderungen besonders streng gewesen bin. Ich habe, wie schon gesagt, stets zwei Y-Stämme nebeneinander benutzt und den Ausfall nur dann als positiv anerkannt, wenn die Agglutination mit allen beiden Stämmen in der Verdünnung 1:100 nach 2 Stunden eingetreten war; dagegen wurde bei der vom Kriegsministerium beschriebenen Hagenauer Ruhrepidemie des Sommers 1908 bei einer Agglutination in der Verdünnung 1:60 die Reaktion schon als positiv angesehen, während Lentz zwar ebenfalls die Verdünnung 1:100 fordert, aber bis zu 6 h beobachtet, und Konrich sogar rät, die Agglutination von Shiga-Kruse-Bazillen erst nach 24 h zu beurteilen.

[1] Ich bin Hrn. Dr. F. Pinkus für die freundliche Überlassung des überschüssigen Serums für meine Untersuchungen zu Dank verpflichtet.



Ich habe ferner versucht, ob sich die Untersuchungen von Nègre und Raynaud auch für Ruhr zur Ausschaltung etwaiger unspezifischer Agglutinationen nutzbar machen ließen. Diese Autoren geben an, daß normale menschliche Sera für manche unbewegliche Mikroorganismen (die ja ebenfalls unbeweglichen Ruhrbazillen hatten sie nicht in den Kreis ihrer Beobachtungen gezogen) häufig unspezifische Agglutinine enthalten, die aber durch halbstündige Erwärmung auf 58° zerstört werden, während die spezifischen Agglutinine noch höhere Erwärmung überdauern. Ich habe nun mit 44 Serumproben, die bis auf 12 aus der Irrenanstalt A. stammten, Parallelversuche gemacht, indem ich sie einerseits ohne Erwärmung, andererseits inaktiviert (40 Minuten bei 57°) mit einem Y-Stamm prüfte. Nur in zwei Fällen wurde eine geringe Herabsetzung der Agglutinationskraft durch die Inaktivierung beobachtet; bei dem einen dieser beiden Fälle wurden später Ruhrbazillen nachgewiesen, es hatte sich also trotz der Herabsetzung nicht um eine unspezifische Agglutination gehandelt. Die übrigen Sera hatten nach der Inaktivierung nicht nur nicht verminderte Agglutinationskraft, sondern agglutinierten, namentlich in den stärkeren Konzentrationen, häufig noch kräftiger als im aktiven Zustand.

Besonders beweisend für den diagnostischen Wert der positiven Serumreaktion auch für die Ruhr des Typus Y waren aber die Beobachtungen in der Irrenanstalt A. Dort kamen wiederholt Erkrankungen mit den klinischen Zeichen der Ruhr vor, und bei 46 Personen wurden in den Fäzes Ruhrbazillen des Typus Y nachgewiesen, so daß also in dieser Irrenanstalt das Vorhandensein von Ruhr sichergestellt ist. Von dort kamen einige Blutproben zur Untersuchung, die von typhusverdächtigen Patienten oder von Gesunden aus der Umgebung von Typhuskranken stammten, oder die zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion eingesandt waren, außerdem 585 Blutproben zur Ruhrdiagnose von verdächtig Erkrankten, Rekonvaleszenten und insbesondere von klinisch gesunden Personen aus der Umgebung der Erkrankten.

Tabelle II.

Serumreaktion für Y-Ruhr in der Irrenanstalt A.

Blut eingesandt für	negativ	angedeutet	stark angedeutet	positiv	Summe	positiv Prozent
Typhus-Widal	12	5	2	1	20	—
Wassermann .	4	5	2	12	23	—
Ruhr . . .	184	155	129	117	585	20
Summe	200	165	133	130	628	20·7



Wir haben also hier unter insgesamt 628 Blutproben 130 = 20·7% positive und etwa ebenso viele stark angedeutete Serumreaktionen, wobei noch zu bemerken ist, daß die für Typhus-Widal eingesandten Blutproben in der überwiegenden Mehrzahl aus einem Hause stammten, in dem Ruhrfälle bisher nicht bekannt geworden sind, während der eine positive Widal dieser Gruppe und sämtliche Wassermann-Sera zufällig gerade aus dem Hause der Anstalt kamen, das sich später als das am stärksten befallene erwiesen hat. Auch die Verteilung der positiven Reaktionen unter den übrigen 585 Blutproben auf die einzelnen Häuser stimmte durchaus mit dem epidemiologischen Verhalten überein.

Eine besondere Bestätigung der Bewertung der Serumreaktion ist auch darin zu erblicken, daß ich mehrfach bei Personen aus der Irrenanstalt A., die ohne klinische Erscheinungen positive oder stark angedeutete Serumreaktion zeigten, durch öfter wiederholte Untersuchung Y-Ruhrbazillen in den Fäzes nachweisen konnte.

Man wird nach all dem zu dem Schluß kommen müssen, daß im Gegensatz zu der äußerst geringen Zahl der gemeldeten Fälle Ruhrinfektionen in Berlin ziemlich häufig sind, und besonders bei den beiden Irrenanstalten A. und B. wird man geradezu von einem Ruhrmilieu sprechen können. Daß trotzdem die Ruhr in Berlin statistisch fast ganz fehlt, mag darin seinen Grund haben, daß die Ruhr des Typus Y häufig sehr leicht verläuft, so daß ein Arzt nicht zugezogen wird, daß ferner der Arzt, der auf Grund der Statistik annimmt, Ruhr käme in Berlin nicht vor, die Diagnose nicht stellt, oder schließlich es nicht für erforderlich hält, die leichten Krankheitsfälle, über deren Natur er sich nicht durch bakteriologische Untersuchung vergewissert hat, zu melden.

II. Bakteriologische Nebenbefunde.

Ich will an dieser Stelle nun auf die Nutzbarmachung der Serumreaktion für die Ruhrbekämpfung in geschlossenen Anstalten nicht eingehen, will auch das Verhalten der Ruhrbazillen und die bei Ruhr- und anderen Fäzesuntersuchungen häufig zu findenden, auf der Conradi-Drigalski-Platte ähnlich durchsichtig blau wachsenden „Blaustämme“ mit ihren verschiedenartigsten kulturellen Eigenschaften jetzt nicht beschreiben, sondern mich auf eine Gruppe von Bakterienbefunden beschränken.

Es handelt sich bei diesen Befunden um eine größere Anstalt, die mit Siechen aus Berlin belegt wird, und die nicht weit von der Irrenanstalt A. entfernt ist. Aus diesem Siechenhaus erhielt das Untersuchungsamt im Mai 1911, als dort viele Personen an Durchfall erkrankt waren,



an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine Stuhlprobe von zwei verschiedenen Personen zur Untersuchung auf Ruhrbazillen. Die Proben bestanden aus blutigen Schleimfetzen ohne fäkulente Beimengungen und entsprachen durchaus den Stühlen eines akuten Ruhranfalls, bis auf den für Ruhrstühle als charakteristisch angegebenen Spermageruch, den ich aber auch sonst bisher an keinem Y-Ruhrstuhl habe wahrnehmen können.

Beide Stühle ergaben auf der Conradi-Drigalski-Platte, außer vereinzelten roten Kolonien, eine Reinkultur durchsichtiger, blauer Kolonien, und bei dem typischen Aussehen der Stuhlproben und dem intensiven Spermageruch der Platten glaubte ich mit Sicherheit Ruhrbazillen vor mir zu haben. Trotz langen Suchens gelang es mir aber nicht, auch nur eine einzige Kolonie zu finden, die mit einem hochwertigen Ruhrserum (Y, Flexner, Shiga) die Probeagglutination gegeben hätte. Es wurde also eine größere Anzahl von Kolonien auf Agar abgeimpft, sie zeigten sich aber auch in der Agarkultur für Ruhrsera inagglutinabel.

Auch in der dritten, aus demselben Siechenhause wenige Tage später eingesandten, von einer dritten Person stammenden Stuhlprobe, über deren Beschaffenheit ich nichts notiert habe, fand ich auf der Drigalskiplatte die gleiche Bakterienart, allerdings nur eine einzige Kolonie.

Die von den Einzelkolonien von neuem auf Conradi-Drigalski-Agar angelegten Platten hatten sämtlich ausgeprägten Spermageruch. Auf den Differentialnährböden verhielten sich die Stämme wie Ruhrbazillen des Flexnertypus, d. h. in 24^h wurde Traubenzucker-Barsiekow gerötet und koaguliert, Milchzucker-Barsiekow blieb unverändert, Lackmusmolke gerötet, Milch unverändert, Mannit- und Maltoselösung nach Hetsch gerötet; in Bouillon starke Indolbildung; die einzige Abweichung bestand darin, daß in Traubenzuckeragar Gas gebildet wurde. Die gefundenen Bakterien verhielten sich also zu Ruhrbazillen genau wie Paratyphus- zu Typhusbazillen, und bei dem gesamten Sachverhalt: typischer Ruhrstuhl mit inagglutinablen, gasbildenden Ruhrbazillen, mußte sich sofort die Vorstellung aufdrängen: „Paradysenteriebazillen". Eine Durchsicht der Literatur ergab denn auch bald, daß tatsächlich schon Kruse diesen Namen für derartige Bakterien eingeführt hat.[1] Die Bakterien, die Kruse als Paradysenteriebazillen bezeichnet hat,

[1] Liefmann und Nieter haben später mit dem schon vergebenen Namen „Paradysenteriebazillen" die toxinarmen, von Kruse als Pseudodysenteriebazillen bezeichneten Ruhrbazillen (d. h. die Y- und Flexner-Typen) belegt. Ich wende im folgenden den Namen Paradysenteriebazillen in Kruses Sinn nur für gasbildende Bakterien an.



waren von Deycke und Reschad in Konstantinopel, wo gleichzeitig eine Flexner-Ruhrepidemie herrschte, von Fällen gezüchtet worden, die klinisch als schwere Ruhr erschienen.

Nun erhebt sich naturgemäß die Frage, ob die von mir isolierten Paradysenteriebazillen mit denen von Deycke und Reschad identisch sind. Diese Frage ist nicht ohne weiteres zu beantworten. Denn es ist nicht leicht, aus der Literatur eine präzise Vorstellung von den Eigenschaften der Konstantinopeler Paradysenteriebazillen zu gewinnen, da die von den verschiedenen Untersuchern gegebenen Beschreibungen erheblich voneinander abweichen. Nach Deycke und Reschad sind es nämlich unbewegliche Stäbchen, die den Conradi-Drigalski-Agar unverändert blau lassen und Milch selbst nach einer Woche und länger nicht zur Gerinnung bringen; über etwaigen Spermageruch ihrer Kulturen machen Deycke und Reschad keine Angaben. Martini und Lentz, die von Deycke Kulturen erhielten, bestätigen die Unbeweglichkeit der Stäbchen und die Nichtgerinnung der Milch, finden aber, daß der Conradi-Drigalski-Agar durch die Bakterien gerötet wird; Spermageruch fehlt. Kruse andererseits, der ebenfalls Material von Deycke erhalten hatte, konnte (wie Kemp mitteilt) feststellen, daß die Bakterien zwar schwach, doch deutlich beweglich sind und Milch nach 3 bis 7 Tagen koagulieren. Kemp schließlich führt in seinen Tabellen die Konstantinopeler Bazillen als beweglich, aber Milch nicht koagulierend auf. Angesichts solcher Widersprüche könnte man geneigt sein, an ungenaue Beobachtung oder Verwechslung oder Verunreinigung der Kulturen zu denken. Das ist aber nicht der Fall, die einander widersprechenden Beobachtungen können sämtlich richtig sein, und ich bin in der Lage, auf Grund meines Materials die Widersprüche aufzuklären.

Da ist zunächst die Frage der Beweglichkeit. Unter den 12 Stämmen, die ich aus den 3 Krankheitsfällen isoliert hatte, konnte ich bei der ersten Prüfung in 20stündiger Bouillonkultur einige leicht und deutlich als beweglich erkennen, andere dagegen erschienen vollkommen unbeweglich. Es erwies sich dann als zweckmäßig, zur Prüfung der Beweglichkeit Bouillonkulturen im hängenden Tropfen anzulegen und nach nur 2- bis 3stündiger Bebrütung zu untersuchen. Auf diese Weise konnte ich feststellen, daß sämtliche Stämme lebhaft beweglich waren. Aber auch mit dieser Methode war die Beweglichkeit nicht konstant nachweisbar. Als Beispiel sei ein Stamm (Nr. 148;) angeführt, der bei der ersten Untersuchung in 20stündiger Bouillon als unbeweglich angesehen wurde. Bei der ersten Untersuchung im hängenden Tropfen wurde dann notiert „lebhaft beweglich", bei der zweiten „keine sichere Beweglichkeit", bei der dritten Untersuchung (immer im hängenden



Tropfen) „unbeweglich“, bei der vierten wieder „meist beweglich, zum Teil sehr lebhaft“. Es ist klar, daß bei einem derartig wechselvollen Verhalten die Angaben der einzelnen Untersucher, die den Stamm zu verschiedenen Zeiten in Händen haben, auseinandergehen müssen.

Auch das ursprüngliche Bild der kulturellen Eigenschaften meiner Stämme änderte sich etwas bei länger fortgesetzter Beobachtung der Differentialnährböden. Die zunächst gerötete Lackmusmolke wurde nachträglich, wenn auch nicht konstant, neutral oder häufig sogar blau, um danach endgültig wieder rot zu werden; Milchzucker-Barsiekow wurde nach 3 bis 14 Tagen gerötet und später meist sogar zur Gerinnung gebracht; nach 15 bis 19 Tagen gerann auch die Milch, so daß schließlich, bis auf die manchmal nur geringe oder ganz fehlende Entfärbung des Neutralrotagars, meine Stämme in den Nährböden nach längerer Zeit dieselben Reaktionen hervorgebracht hatten, welche Bact. coli in viel kürzerer Zeit gibt.

Die wichtigsten Aufschlüsse aber und die eigentliche Erklärung der eigentümlichen Widersprüche wurden durch die genauere Beobachtung der Kolonien auf der Conradi-Drigalskiplatte gebracht. Es bildeten sich nämlich in den auf Drigalskiplatten angelegten Reinkulturen bei mehrtägiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur auf den meisten Kolonien eine oder mehrere knopfförmige Sekundärkolonien, die in der Aufsicht grauweiß, in der Durchsicht rötlich waren. Material von diesen Knöpfen wurde wieder auf Drigalskiplatten ausgestrichen („I. Knopfgeneration“). Zunächst erschienen sämtliche Kolonien dieser neuen Platten gleichartig durchscheinend blau, wie das Ausgangsmaterial; nach mehrtägiger Beobachtung aber ließen sich deutlich zwei Arten von Kolonien unterscheiden, erstens größere, stärker gewölbte Kolonien, die milchig grau, in Durchsicht rötlich-gelb aussahen, und zweitens kleinere durchsichtig-blaue. In den Differentialnährböden (vgl. Tabelle III) verhielten sich die durchsichtigen Kolonien etwa wie das Ausgangsmaterial, d. h. sie röteten Milchzucker-Barsiekow in 7 bis 10 Tagen, die opaken dagegen schon in 1 bis 2 Tagen, Milch wurde von den hellen meist in 21 Tagen zur Gerinnung gebracht, von den opaken in 10 bis 13 Tagen. Die opaken Kolonien standen also kulturell dem Bact. coli etwas näher, als die hellen oder als das Ausgangsmaterial. Ausstriche der opaken Kolonien auf Drigalskiplatten bildeten keine Knöpfe; dagegen zeigten die von den hellen Kolonien auf Drigalskiagar angelegten Kulturen bald wieder Knopfbildung. Material von diesen Knöpfen wieder auf Drigalskiplatten ausgestrichen („II. Knopfgeneration“) ergibt wieder blaue, durchsichtige Kolonien einerseits, und andererseits opakere, die auf manchen Platten in Auf- und Durchsicht



deutlich rot sind! Differentialnährböden von der II. Knopfgeneration: die blauen röten Milchzucker-Barsiekow in 6 Tagen, fällen ihn in 6 bis 14 Tagen, koagulieren Milch in 14 Tagen, lassen auch die vorübergehende Bläuung der Lackmusmolke erkennen, verhalten sich also im ganzen kaum anders als das Ausgangsmaterial; die roten Kolonien dagegen röten und fällen Milchzucker-Barsiekow und koagulieren Milch in 24^h und röten Lackmusmolke definitiv, geben also schon in 24^h die gleichen Reaktionen wie Bact. coli, die sich bei dem Ausgangsmaterial erst sehr viel später und ungleichmäßig einstellen.

Tabelle III.

	Milchzucker-Barsiekow	Lackmusmolke	Milch-gerinnung
Ausgangsmaterial	Rötung nach 3 bis 15 Tagen, Gerinnung bei einigen nach 15 Tg., andere nicht länger beobachtet	nach 24^h gerötet, bei einzelnen Stämmen kein Rückschlag, bei den meisten am 3. bis 4. Tg. neutral bzw. blau, danach wieder rot	nach 15 bis 19 Tagen
I. Knopfgeneration hell	Rötung nach 7 bis 10 Tagen, Gerinnung (nur 1 Stamm) nach 10 Tagen	die ersten 2 bis 5 Tage neutral oder blau, danach gerötet	nach 7 (1 mal) bis 21 Tagen
I. Knopfgeneration opak	Rötung n. 1 bis 2 Tg., keine Gerinnung	definitive Rötung nach 24^h	nach 10 bis 13 Tagen
II. Knopfgeneration blau	Rötung nach 1 (1 mal) bis 6 Tg., Gerinnung nach 6 bis 14 Tagen	die ersten 2 bis 6 Tage neutral oder blau, danach gerötet	nach 14 Tagen und später
II. Knopfgeneration rot	Rötung u. Gerinnung nach 24^h	definitive Rötung nach 24^h	nach 24^h

Wir haben somit die allmähliche Umwandlung dieses ruhrähnlichen Mikroorganismus zu einem solchen mit den kulturellen Eigenschaften des Bact. coli stufenweise verfolgen können.

Die Umwandlung könnte als sprunghaft erscheinen, wenn man die roten Kolonien der II. Knopfgeneration vergleicht mit den hellen Kolonien, aus denen sie entstanden sind. Diese Betrachtungsweise würde aber den Kernpunkt nicht treffen. Denn offenbar sind, trotz ihres kulturell gleichartigen Verhaltens, die hellen Kolonien der I. Knopfgeneration schon anders geartet, als das Ausgangsmaterial, indem sie die Eigenschaft gewonnen haben, in ihren knopfförmigen Sekundärkolonien stärker coliähnliche Bakterien hervorzubringen, als wie das Ausgangsmaterial es vermochte. Die hellen Kolonien der Knopfgenerationen sind also virtute



anders, als das Ausgangsmaterial. Hieraus ist zu folgern, daß das Auftreten von zweierlei Kolonien in den Ausstrichen aus dem Knopfmaterial im wesentlichen nicht darauf beruht, daß gleichzeitig mit der Sekundärkolonie auch Material der Primärkolonie in den Ausstrich hineingelangte, sondern daß tatsächlich die knopfförmige Sekundärkolonie zweierlei verschieden umgewandelte Bakterien enthielt.

Das Auftreten von Sekundärkolonien als solches braucht noch nicht zur Umwandlung der Bakterien zu führen, denn auch in Agarkulturen, von hellen wie von opaken oder rot wachsenden Kolonien, habe ich wiederholt knopfförmige Sekundärkolonien beobachtet, deren Bakterien aber keinerlei Abänderung gegen das Grundmaterial der betreffenden Kultur aufwiesen. Offenbar spielt der Milchzuckergehalt der Nährböden bei der Umwandlung eine Rolle; wird Material blau wachsender Stämme aus Milch, Lackmusmolke oder Milchzucker-Barsiekow auf Drigalskiplatten ausgestrichen, dann erscheinen ebenfalls zweierlei Kolonien, von denen die opakeren sich dem kulturellen Verhalten des Bact. coli nähern.

Es war wichtig festzustellen, ob zugleich mit der Umwandlung der kulturellen Eigenschaften auch agglutinatorische Veränderungen an den Bakterien vorgegangen waren. Ich habe deshalb mit dem Ausgangsmaterial sowie mit einem roten und einem blauen Stamm der II. Knopfgeneration Kaninchen immunisiert, wobei ich leicht Sera mit einem Titer von etwa 6000 erhielt. Jedes der drei Sera agglutinierte alle drei Stämme in gleicher Weise. Hierdurch ist auch der mögliche Einwand widerlegt, daß die schließlich herausgezüchteten coliähnlichen Bakterien nicht etwa durch Umwandlung aus dem Ausgangsmaterial entstanden, sondern erst nachträglich in die Kulturen hineingelangt sein könnten.

Ehe ich auf die biologische Deutung der Befunde näher eingehe, sei es gestattet, noch einige weitere epidemiologische Daten und bakteriologische Untersuchungsergebnisse anzuführen.

Zunächst sei nochmals nachdrücklichst hervorgehoben, daß bei keinem der drei ruhrverdächtigen Patienten, von denen die „Paradysenteriebazillen“ stammten, daneben etwa echte Ruhrbazillen nachgewiesen werden konnten. Zahlreiche Abimpfungen ergaben immer nur die gleiche Art ruhrähnlicher Bakterien. Bemerkenswert ist auch, daß eine Wiederholung der Stuhluntersuchung bei denselben Personen weder Ruhr- noch Paradysenteriebazillen ergab. Ich habe dann noch von 65 Personen derselben Anstalt (Rekonvaleszenten, Stubengenossen der Erkrankten, Pflege- und Küchenpersonal) 68 Stuhlproben untersucht, ohne jemals Ruhr- oder Paradysenteriebazillen nachweisen zu können; ich fand nur einmal in Sektionsmaterial (Darm) schwer agglutinable Paratyphus-B-Bazillen.



Wohl aber stieß ich später bei anderer Gelegenheit wieder auf Paradysenteriebazillen, und zwar in der schon erwähnten Irrenanstalt A. Dort machte eine erneute, sich auf mehrere Häuser erstreckende Ruhrepidemie umfangreiche diagnostische Umgebungs- und Nachuntersuchungen nötig, und es kamen in der Zeit von Ende Juli 1911 bis 31. Januar 1912 1302 Stuhlproben von 431 Personen zur Untersuchung, wobei 56mal Ruhrbazillen des Typus Y nachgewiesen wurden. Außerdem aber fand ich nun 11mal bei 11 verschiedenen Personen Bakterien, die schon bei der Probeagglutination von der Drigalskiplatte mit dem hochwertigen Paradysenterieserum reagierten und die, auf Agar abgeimpft, von ihm bis zur Titergrenze agglutiniert wurden. Merkwürdig ist, daß diese Befunde sich auf die Zeit von etwa einem Monat zusammendrängten, in welcher ich 572 Stuhlproben aus der Irrenanstalt A. bakteriologisch verarbeitete, während ich vorher 222 und danach 508 Stuhlproben untersucht habe, ohne Paradysenteriebazillen anzutreffen. Es ist nicht wohl anzunehmen, daß es sich hier um eine nur zufällige Häufung handelte, um so weniger, als an drei Tagen je zwei positive Befunde von Paradysenteriebazillen zu verzeichnen waren (vgl. Tabelle IV, S. 268).

Die weitere Untersuchung dieser 11 Stämme vervollständigte die Kenntnis von dem Verhalten der Paradysenteriebazillen. Allen gemeinsam war, daß sie über Eigenbewegung verfügten; aber auch hier wieder ließ sich bei manchen Stämmen die Beweglichkeit nicht jederzeit nachweisen. Ebenso, wie die Stämme aus dem Siechenhaus, waren die bald kurzen, bald längeren Stäbchen gramnegativ. Auf der Gelatineoberfläche wuchsen sie, ohne zu verflüssigen, in flachen, graudurchscheinenden, unregelmäßig gebuchteten Kolonien mit schwacher Äderung, genau wie Y-Ruhrbazillen. Auf Malachitgrünagar einer Konzentration, die Typhusbazillen noch ein gutes Wachstum gestattete, erfolgte keine Entwicklung, wohl aber bildete Padlewski-Agar, in welchem das Malachitgrün durch Natriumsulfit reduziert ist, für sie einen guten Nährboden. Sie stimmten also hierin mit Ruhrbazillen überein. Konstant war ferner die Rötung und Fällung des Traubenzucker-Barsiekow, sowie der Mannit- und Maltoselösung nach Hetsch in 24^{h}, die Gasbildung in Traubenzuckeragar und die starke Indolbildung in Bouillon. Die Zeit, in welcher Milchzucker-Barsiekow gerötet und gegebenen Falles gefällt wurde, unterlag Schwankungen und zeigte auch für den einzelnen Stamm bei mehrmaliger Untersuchung Unterschiede; so röteten und fällten z. B. drei blau wachsende Stämme Milchzucker-Barsiekow frisch isoliert in 24^{h}, später rötete der eine in 2 Tagen, die beiden anderen in 4 Tagen, und die Fällung trat noch später ein. Ebenso inkonstant war die Milchgerinnung:



einige Stämme koagulierten, frisch isoliert, Milch in 2 bis 3 Wochen, andere liesen sie nach einem Monat noch unverändert. Einer dieser nicht koagulierenden Stämme brachte später Milch in 13 Tagen zur Gerinnung. Ein anderer Stamm, der zuerst Milch in 3 Tagen zur Gerinnung gebracht hatte, ließ sie später einen Monat (länger wurde nicht beobachtet) unverändert. Diese Stämme passen also, trotz individueller Abweichungen, auch kulturell zu den Paradysenteriestämmen aus dem Siechenhaus.

Eine Sonderstellung nehmen aber zwei der gefundenen, mit Paradysenterieserum bis zur Titergrenze agglutinablen Stämme ein. Der eine, von dem ich nur eine einzige Kolonie fand, wuchs auf der Original-Drigalskiplatte von vornherein durchsichtig rot; trotz der Rötung erschien aber die Kolonie eben wegen ihrer Durchsichtigkeit nicht als Colikolonie, sondern machte vielmehr den Eindruck einer rot wachsenden Kolonie von Y-Ruhrbazillen. Dieser Stamm wuchs auch weiterhin auf der Drigalskiplatte rot und gab, frisch isoliert, auf den Differentialnährböden in 24^h die Colireaktionen, verhielt sich also von vornherein schon so, wie die Endstadien der vorhin beschriebenen Umzüchtungen. Der andere Sonderstamm steht am Anfangspunkt der Entwicklungsreihe und zeichnet sich dadurch aus, daß er auch bei längerem Aufenthalt in den Differentialnährböden die Colireaktionen nicht gibt: er läßt Milchzucker-Barsiekow dauernd unverändert, bläut die anfänglich gerötete Lackmusmolke intensiv und ohne Rückschlag und läßt Milch flüssig; frisch isoliert hellte er die Milch auch auf, verhielt sich also in den Differentialnährböden wie Paratyphus-B-Bazillen. Er unterschied sich aber von Paratyphusbazillen durch die Indolbildung, durch die vollständige Wachstumshemmung auf Löfflerschem Malachitgrünagar und durch die gebuchteten Kolonien auf der Gelatineoberfläche. Entsprechend dem Verhalten in den flüssigen milchzuckerhaltigen Nährböden habe ich bei diesem Stamm bisher auch niemals Knopfbildung auf der Conradi-Drigalskiplatte beobachten können, und bei der Herauszüchtung aus Milch ergaben sich einheitliche, durchsichtig blaue Kolonien, die auch bei längerer Beobachtung keine Differenzen erkennen ließen. Dieser Stamm bewahrt also bisher konstant die Eigenschaften des blauen Typus der Paradysenteriebazillen. Ich hebe hervor, daß auch dieser Stamm, der sich in seinen kulturellen Eigenschaften nicht dem Bacterium coli nähert, durch die Paradysenteriesera, insbesondere auch durch das mit der roten Form der Paradysenteriebazillen gewonnene Immunserum bis zur Titergrenze agglutiniert wird, nicht aber durch Paratyphus-B- oder Gärtnerserum; auch Ruhrsera beeinflussen ihn nicht.



Wir haben somit also zwei extreme Formen von Paradysenteriebazillen, einerseits eine auf Conradi-Drigalskiagar blau wachsende, die Milchzucker nicht angreift und Milch nicht zur Gerinnung bringt, andererseits eine rote Form, die Milchzucker sofort angreift und Milch schnell zur Gerinnung bringt. Zwischen diesen beiden Extremen sind die verschiedensten Zwischenstufen zu beobachten; während aber die beiden Stämme, die die Endpunkte der Reihe bilden, im wesentlichen als konstant anzusehen sind, sind die Zwischenstämme dauernd veränderlich und zwar meist mit der Tendenz, sich der roten Form zu nähern. Die Konstanz der beiden extremen Stämme ist keine absolute: der blaue Typus hat die Fähigkeit, die Milch aufzuhellen, verloren, und der rote Stamm, der ursprünglich Milch in 24^{h} koagulierte, tut dies jetzt erst in 10 Tagen. Die Zwischenstämme aber sind an keinem Punkte der Entwicklungsreihe konstant, selbst dann nicht, wenn sie schon zur roten Form umgewandelt sind: mehrere Wochen alte Agarkulturen von roten Stämmen, die aus blauem Material durch Knopfbildung entstanden und bei der weiteren Fortzüchtung wiederholt auf Drigalskiplatten ausgestrichen und von roten Einzelkolonien abgeimpft worden waren, enthielten, neuerdings auf Drigalskiplatte ausgestrichen, wieder rote und blaue Kolonien nebeneinander.

Derartige Abänderungen von Bakterienstämmen unter Bildung knopfförmiger Sekundärkolonien sind in den letzten Jahren mehrfach beschrieben und meist als Mutation oder mutationsartige Vorgänge aufgefaßt worden. In unserem Fall spricht die in gewissem Sinne allmähliche Umwandlung, das Vorhandensein von Zwischenstufen und deren Inkonstanz mit teilweisen Rückschlägen gegen die Deutung als Mutation. Hiermit ist aber nicht gesagt, ob es sich nicht in anderen Fällen ähnlicher Abänderungen um Mutationsvorgänge handeln kann.

Man würde wohl kaum geneigt sein, die beschriebenen 14 Stämme und insbesondere die Extreme der Reihe für zusammengehörig zu halten, wenn nicht die fließenden Übergänge beständen und die unter unseren Augen erfolgende Umwandlung einer Form in die andere. Aber auch so würden vielleicht noch Zweifel bestehen bleiben, und erst das agglutinatorische Verhalten schließt sämtliche Stämme zu einer Einheit zusammen. Es tritt in diesem Falle deutlich hervor, auf wie unzuverlässige kulturelle Merkmale zur Abgrenzung und Charakterisierung verschiedener Bakterienarten die Bakteriologie zum Teil angewiesen ist. Handelt es sich doch bei der Mehrzahl der Differenzierungsverfahren um ernährungsphysiologische und Stoffwechselvorgänge, Dinge, die in anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen als Merkmale für die Abgrenzung von Arten nicht anerkannt werden. Für die Bedürfnisse der bakteriologischen Praxis haben diese Kulturmethoden bisher im allgemeinen genügt (mit Ausnahmen;



es sei nur an das kulturell gleiche Verhalten von Paratyphus-B- und Gärtnerbazillen erinnert), man muß sich aber bewußt bleiben, daß Verschiedenheiten derartiger Lebensäußerungen der Bakterien eine Grundlage für theoretische Erörterungen, etwa über die Konstanz der Arten oder über Vererbungsgesetze, nicht abgeben können. Ob die allgemein übliche höhere Bewertung agglutinatorischer und verwandter Merkmale ganz berechtigt ist, kann neuerdings bezweifelt werden, und in manchen Fällen sind wir schon länger gewöhnt, die kulturellen Eigenschaften gegenüber den agglutinatorischen als ausschlaggebend anzusehen (z. B. Flexner- und Y-Typus der Ruhrbazillen). Bei den vorliegenden Untersuchungen glaubte ich angesichts des so sehr wechselnden kulturellen Verhaltens der einzelnen Bakterienstämme der Serumreaktion die höhere Bedeutung beimessen zu sollen und habe die zahlreichen kulturell ähnlichen oder gleichen Stämme, wenn sie durch mein Serum nicht agglutiniert wurden, nicht als Paradysenteriebazillen angesehen.

Ähnliche Stämme anderer Autoren standen mir zur vergleichenden Prüfung nicht zur Verfügung; immerhin glaube ich mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit die von mir gefundenen Stämme mit den Paradysenteriebazillen von Deycke und Reschad identifizieren zu dürfen, wenn ich auch die Katzenpathogenität meiner Stämme nicht untersucht habe. Gerade wenn man nicht nur die ursprüngliche Beschreibung von Deycke und Reschad, sondern auch die widersprechenden Angaben von Martini und Lentz, von Kruse und von Kemp berücksichtigt, ergibt sich eine vollständige Übereinstimmung mit meinen Befunden, und es zeigt sich, daß die Unbeständigkeit mancher Eigenschaften bei den Stämmen von Deycke und Reschad durch die von mir beobachteten eigentümlichen Umwandlungsprozesse ihre Erklärung findet. Die Unstimmigkeiten der Autoren betreffen durchweg Merkmale, die sich als veränderlich erwiesen haben.

Unter den sonst noch beschriebenen gasbildenden, zum Teil coliähnlichen Ruhr- bzw. Paradysenteriebazillen (Abe, Kemp, Lentz, Martini, Schmiedicke, Winter) möchte ich auf Grund der Beschreibungen allein keinen mit den Konstantinopler oder meinen Stämmen identifizieren. Für die von Kemp gefundenen verschiedenen gasbildenden Bakterien läßt sich die Zugehörigkeit zu den echten „Paradysenteriebazillen" mit Sicherheit ausschließen, da sie, wie Kemp angibt, durch ein mit einem Deyckeschen Stamm hergestelltes Immunserum nicht agglutiniert wurden. Bei den übrigen reicht teils die Beschreibung zu einer Identifizierung nicht aus, teils spricht ihr serologisches Verhalten dagegen, da einige dieser Stämme durch Ruhrsera agglutiniert wurden, was, wie schon erwähnt, bei meinen Paradysenteriebazillen nicht der Fall war.

Manche in der Literatur beschriebenen, gasbildenden Ruhrbazillen agglutinierten auch mit dem Patientenserum.

Dagegen wurde in der Konstantinopeler Epidemie keine sichere Serumreaktion festgestellt. Deycke und Reschad berichten freilich, sie hätten in etwa 25 Prozent der Fälle positive Agglutination mit dem Patientenserum in der Verdünnung 1:30 bis 1:50 erhalten, doch läßt eine so starke Konzentration des Serums wohl keine ganz eindeutigen Schlüsse zu, um so weniger, als nicht angegeben ist, nach wie langer Beobachtung die Agglutination eintrat.

Ähnlich negative Resultate hatte ich bei den Patienten aus dem Siechenhause.

1. Pat. H. Im Stuhl Paradysenteriebazillen nachgewiesen am 27. V. Blutprobe vom 9. VI. Der eigene Stamm nach 2^h in der Verdünnung 1:25 unvollständig agglutiniert (±), 1:50 noch eben eine geringe Beeinflussung erkennbar (∓).

2. Pat. K. Paradysenteriebazillen (eine einzige Kolonie) am 1. VI. Blutprobe vom 15. VI. Agglutination für den eigenen Stamm wie für Stamm H. 1:25 ±.

3. Pat. B. Paradysenteriebazillen am 26. V. Blutprobe vom 17. VI. Agglutiniert den eigenen Stamm wie Stamm H. 1:25 ±, mit Stamm K. ist nur eben eine geringe Beeinflussung erkennbar (∓).

Bei zwei weiteren Patienten, Wa. und We. des Siechenhauses, bei denen die Stuhluntersuchung mit negativem Erfolg erst Mitte Juni vorgenommen wurde, ergab die Blutuntersuchung am 1. VI. auch in der Verdünnung 1:25 keine erkennbare Beeinflussung des Stammes H.; Wiederholung der Blutuntersuchung des We. am 7. VI. gab das gleiche negative Resultat.

Von den 11 Personen aus der Irrenanstalt, bei denen Paradysenteriebazillen gefunden wurden, wurden 7 verschiedene Blutproben untersucht (vgl. Tabelle IV), die sämtlich selbst in der Verdünnung 1:25 vollständig negativ für den Stamm H. waren.

Weiterhin habe ich von den in Tabelle I und II aufgeführten Blutproben verschiedener Herkunft noch 659 mit Paradysenteriebazillen geprüft. Hierbei begegnete ich einem einzigen Serum, das in der Verdünnung 1:50 Paradysenteriebazillen (Stämme H. und B.) stark agglutinierte. Dieses am 2. VI. untersuchte Serum war zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion eingesandt worden und stammte von einem Patienten der Irrenanstalt A., bei dem klinische Ruhrerscheinungen nicht bekannt waren; es agglutinierte an diesem Tage auch Y- und Shiga-Kruse-Bazillen stark. Wiederholung der Blutuntersuchung am 21. VIII. ergab stark angedeuteten Widal für Y-Ruhr, dagegen mit Shiga-Kruse- und Paradys-



enteriebazillen keine Agglutination in der Verdünnung 1:25 und 1:50. Dritte Untersuchung am 16. X.: Widal für Y 1:100 +, Shiga-Kruse 1:50 +, Paradysenterie 1:25 ±. Es wurden aber bei diesem Mann bei 5 maliger Untersuchung weder Ruhr- noch Paradysenteriebazillen in den Fäzes gefunden.

Was nun die Deutung der Paradysenteriebazillen betrifft, so macht der ganze Befund mindestens in den Siechenhausfällen und wohl auch in Konstantinopel durchaus den Eindruck, daß die gefundenen Bakterien die Krankheitserreger seien. Es ist möglich, daß diese Auffassung zu Recht besteht, sie läßt sich aber infolge des Fehlens der Serumreaktion bei den Patienten nicht beweisen. Hierdurch wird in keiner Weise die Möglichkeit ausgeschlossen, daß sich nicht in anderen Fällen die Paradysenteriebazillen mit Sicherheit als Krankheitserreger erweisen könnten.[1] Weniger wahrscheinlich ist es bei den Personen aus der Irrenanstalt A., die zum Teil klinisch gar nicht krank waren, daß die Paradysenteriebazillen als Krankheitserreger aufzufassen sind.

Das eine aber scheint aus dem Gesamtbild der Befunde deutlich hervorzugehen, daß die Paradysenteriebazillen in irgend einer Beziehung zur Ruhr und zum Ruhrmilieu stehen.

In Konstantinopel herrschte zur Zeit von Deyckes und Reschads Untersuchungen eine ausgebreitete Ruhrepidemie vom Typus Flexner, und bei nicht wenigen Kranken wurden Flexner- und Paradysenteriebazillen nebeneinander gefunden; daß in Berlin Ruhr häufig sein muß, glaube ich in dem ersten Teil dieser Arbeit nachgewiesen zu haben, und in der Irrenanstalt A. herrschte, als ich dort die Paradysenteriebazillen fand, eine Y-Epidemie. Von den 11 Personen aus der Irrenanstalt, bei denen ich Paradysenteriebazillen fand, war eine (Nr. Bm. 1362) klinisch ruhrkrank gewesen, bei den anderen handelte es sich um Umgebungsuntersuchungen. Im einzelnen gibt über die Beziehungen der Paradysenteriebazillenbefunde zur Ruhr die folgende Tabelle IV Aufschluß.[2]

[1] Es sei nur an die in Südwestdeutschland nicht seltenen reaktionslosen Nebenbefunde von Paratyphusbazillen bei Typhuskranken, -bazillenträgern usw. erinnert; obgleich sie in diesen Fällen den Körper harmlos passieren, sind die Paratyphusbazillen andere Male unbezweifelbare Krankheitserreger.

[2] Nachtrag bei der Korrektur. Nach Abschluß der Arbeit sind noch drei weitere Befunde von Paradysenteriebazillen in der Irrenanstalt A. hinzugekommen, bei denen ebenfalls die Beziehungen zur Ruhr hervortreten: Bm. 2403, Haus VII, Paradysenteriebazillen am 7. II. 12; Mitte August 1911 klinisch Ruhr, Y-Bazillen nachgewiesen. Bm. 102, Haus VII, Paradysenteriebazillen am 10. IV. 12; am 8. III. 12 klinisch ruhrkrank, Y-Bazillen nachgewiesen. Bm. 94, Haus III, Paradysenteriebazillen (rote Form) am 10. IV. 12; Widal für Y am 10. IV. stark angedeutet (1:100 ±), klinische Ruhrerscheinungen nicht beobachtet.



Tabelle IV.

Nr.	Haus	Befund von Paradys.-bazillen Datum	Y-Bazillen im Stuhl Datum	Serumreaktion Datum	für Y-Ruhr	für Paradysenterie	
B. 145	—	26. V. 11.	—	17. VI.	1:50 ±	1:25 ±	Siechenhaus
B. 148	—	27. V.	—	9. VI.	1:100 ±	1:25 ±, 1:50 ∓	Siechenhaus
B. 172	—	1. VI.	—	15. VI.	1:25 ±	1:25 ±	Siechenhaus
Bm. 916	Ldh. III	6. IX. 11.	—	8. IX.	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 917	„	6. IX.	—	13. IX.	1:25 +	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1174	Ldh. I	22. IX.	—	13. IX.	1:25 +	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1341	Ldh. III	29. IX.	—	—	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1354	Ldh. I	29. IX.	—	—	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1362	V	2. X.	25. VIII.	—	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1369	VII	2. X.	—	19. X. 9. I. 12.	1:50 + 1:100 ±	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1402	VII	3. X.	—	2. XI.	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1481	Ldh. V	5. X.	—	—	—	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1488	VII	6. X.	9. II. 12.	25. X. 9. I. 12.	1:100 + 1:100 ±	—	Irrenanstalt A.
Bm. 1552	VII	9. X.	—	30. X.	1:25 +	—	Irrenanstalt A.

Daß tatsächlich unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten eine Darmflora mit von der Norm abweichenden biologischen Eigenschaften gefunden werden kann, darüber liegen in der Literatur mehrfach Angaben vor. Es sei in dieser Beziehung vor allem an die merkwürdige Erscheinung der „Paragglutination" erinnert (Kuhn, Gildemeister und Woithe, Rimpau). Heuser fand nach Ablauf einer Ruhrepidemie in der Irrenanstalt Städtel-Leubus bei den meisten Anstaltsinsassen eine „Coliart, die auf der Drigalski-Conradiplatte fast blau und zarter als die gewöhnlichen Coliarten wuchs," so daß dadurch die Auffindung von Ruhrbazillen sehr erschwert wurde. Hagemann, dem ein unveröffentlichter Bericht von Heuser zur Verfügung stand, gibt außerdem noch an, daß Heusers Colistämme Neutralrot nicht verändert hätten. Nach Mandelbaums Untersuchungen sollen auch in Typhusfällen die Colibazillen ein von der Norm in charakteristischer Weise abweichendes kulturelles Verhalten zeigen. Van Loghem isolierte aus choleraähnlichen Krankheitsfällen, die im Anschluß an eine abgelaufene Choleraepidemie aufgetreten waren, Colibazillen („Bacterium pseudocholerae"), die Milchzucker wohl angriffen, aber auf Endoagar den charakteristischen Metallglanz von Colikolonien vermissen ließen; ein mit diesen Bazillen hergestelltes Serum agglutinierte nur die abweichenden, nicht aber gewöhnliche Colibazillen.

Auch die von mir gefundenen Bazillen sind, wie die Beschreibung gezeigt hat, in vielen Punkten dem Bacterium coli verwandt, und es erhebt sich naturgemäß die Frage, ob nicht die „Paradysenteriebazillen" Colibazillen mit abgeschwächten Lebensäußerungen sind. Hiergegen läßt sich verschiedenes anführen. Vor allem bietet, abgesehen von den blau wachsenden Stämmen, die charakteristische Durchsichtigkeit der Kolonien, auch der roten, ein deutliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Undurchsichtigkeit typischer Colikolonien auf Drigalskiagar. Weiterhin spricht gegen die Auffassung, daß es sich um Bacterium coli handle, der Umstand, daß auch die rot wachsenden Stämme, die also die supponierte Schwächung überwunden haben, wieder in die blaue Form zurückschlagen können. Ich habe auch, namentlich da das Verhalten meiner Stämme gegen Neutralrotagar inkonstant war, das zum Colinachweis benutzte Bulířsche Verfahren der Züchtung in Mannit-Neutralrotbouillon bei 47⁰ herangezogen, ein Verfahren, das ja vielfach geradezu als Reagens auf Bacterium coli angesehen wird. Das Ergebnis war durchaus ungleichmäßig: manche Stämme bildeten Gas und entfärbten das Neutralrot, verhielten sich also wie Bacterium coli; andere bildeten Gas ohne zu entfärben, und gerade der Stamm, der auf Drigalskiagar von vornherein rot gewachsen war und am Endpunkt der Reihe zum Bacterium coli stand, bildete kein Gas und entfärbte nicht. Dagegen waren unter den Stämmen, die nach dem Bulíř-Verfahren Colireaktion gaben, auch solche, die Milchzucker-Barsiekow erst in 5 bis 6 Tagen röteten und Milch noch nach einem Monat nicht koagulierten, kulturell also dem Bacterium coli ferner standen.

Fernerhin habe ich geprüft, ob das mit der roten Form der Paradysenteriebazillen hergestellte Serum ein Coliserum ist. Ich habe an etwa 250 Colikolonien aus etwa 100 Stuhlproben aus der Irrenanstalt A. mit diesem Serum Probeagglutination gemacht, durchweg mit negativem Erfolg. Der Einwand, es sei trotzdem ein Coliserum, das eben mit anderen Colisera die Eigenschaft teilt, nur den homologen Stamm zu agglutinieren, trifft hier nicht zu, da ja dieses Serum andere Stämme von 14 verschiedenen Personen agglutinierte.

Es bieten sich also keine Anhaltspunkte dafür, die Paradysenteriebazillen dem Bacterium coli zuzurechnen, sondern sie müssen als ein in seinen Eigenschaften veränderliches Zwischenglied zwischen den Ruhr- und Colibazillen angesehen werden. Als andere Zwischenglieder würden dann die mit Ruhr- bzw. Patientenserum agglutinablen, gasbildenden Stämme von Abe, Lentz, Schmiedicke und Winter wie auch die paragglutinablen Colibazillen aufgefaßt werden können.



Tabelle V.

Stamm	Serum Y.							
	200	500	1000	2000	5000	10000	15000	NaCl
Y-Sammlung .	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
Y-Bölter . . .	+++	+++	+++	++	++	±	—	—
Flexner . . .	+++	+++	+++	+++	++	±	—	—
Flexner Charb. .	+++	+++	+++	+++	+(+)	±	—	—
B 466	+++	+++	+++	++(+)	+ (—)	—	—	—

Stamm	Serum Flexner 1600.					
	200	500	1000	2000	5000	NaCl
Y-Sammlung .	+++	+++	+(+)	±	—	—
Y-Bölter . . .	+++	+++	+	±	—	—
Flexner . . .	+++	+++	+	—	—	—
Flexner Charb. .	+++	+++	++(+)	—	—	—
B 466	—	—	—	—	—	—

Stamm	Serum Flexner 5000.						
	100	500	1000	2000	4000	8000	NaCl
Y-Bölter . . .	+++	++	+	+	+ (—)	—	—
Flexner . . .	+++	++	+	+	+	—	—
Flexner Ch. L. .	+++	++	+	+	+ (—)	—	—
B 466	+	—	—	—	—	—	—

Stamm	Serum Flexner Ch. L.					
	500	1000	2000	4000	8000	NaCl
Y-Bölter . . .	++(+)	+(+)	+	±	—	—
Flexner . . .	++	+	+	—	—	—
Flexner Ch. L. .	++	+(+)	+	+ (—)	—	—
B 466	+	±	—	—	—	—

Stamm	Serum B 466 I.								
	200	500	1000	2000	5000	10000	15000	20000	NaCl
Y-Sammlung .	+++	+++	+++	++	+	—	—	—	—
Y-Bölter . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+(+)	+	—	—
Flexner . . .	+++	+++	+++	+++	++(+)	+	—	—	—
Flexner Ch. . .	+++	+++	+++	+++	++(+)	+	—	—	—
B 466	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—

Stamm	Serum B 466 II.								
	200	500	1000	2000	5000	10000	15000	20000	NaCl
Y-Sammlung .	+++	+++	+++	++(+)	±	—	—	—	—
Y-Bölter . . .	+++	+++	+++	++(+)	±	—	—	—	—
Flexner . . .	+++	+++	+++	++(+)	±	—	—	—	—
Flexner Ch. . .	+++	+++	+++	+++	±	—	—	—	—
B 466	+++	+++	+++	+++	++(+)	+	+	±	—

III. Ein neuer Krankheitserreger aus der Gruppe der Ruhrbazillen.

Zum Schluß sei kurz noch ein zur Gruppe der Ruhrbazillen gehöriger Bakterienstamm (B 466) besprochen, der nicht bei Ruhruntersuchungen gefunden wurde, sondern aus den acholischen Fäzes eines mit fieberhaftem Ikterus einhergehenden Krankheitsfalles gezüchtet wurde. Das klinische Bild, das offenbar in nichts an Ruhr erinnerte, wird der behandelnde Arzt, Hr. Dr. Fritz Meyer, an anderer Stelle beschreiben.

Es handelt sich um ein unbewegliches, gramnegatives Stäbchen vom Aussehen des Ruhrbacillus. Es besitzt sämtliche kulturelle Eigenschaften von Ruhrbazillen des Typus Flexner und hat mit diesen auch die starke Indolbildung in Bouillon gemein. Auffällig ist höchstens, daß Lackmusmolke nach vorübergehender Rötung stark gebläut wird, was indessen auch sonst bei Ruhrstämmen gelegentlich vorkommt, wenn auch selten in so hohem Maße.

Bemerkenswert ist nun das agglutinatorische Verhalten dieses Stammes. Allgemein werden nämlich, wie bekannt, die Flexner- wie Y-Stämme in gleicher Weise durch Y- wie durch Flexner-Sera agglutiniert, so daß diese beiden Bakterientypen sich nur kulturell, aber nicht durch Agglutinationsreaktion unterscheiden lassen. Dagegen wird der neue Stamm B 466 nicht durch beide Sera agglutiniert. Hierbei ist noch besonders auffällig, daß dieser kulturell als Flexnerbacillus anzusprechende Stamm nur durch Y-Serum und zwar annähernd bis zur Titergrenze agglutiniert wird, während drei verschiedene Flexnersera ihn so gut wie unbeeinflußt ließen (vgl. Tab. V). Umgekehrt aber wirken die mit diesem Stamm hergestellten Kaninchenimmunsera (von zwei verschiedenen Tieren) auf Y- und Flexnerstämme in gleicher Weise, und nicht in ausschlaggebendem Maße schwächer als auf den homologen Stamm.

Der Bacillus B 466 kann also weder dem Flexner- noch dem Y-Typus der Ruhrbazillen zugerechnet werden, sondern bildet eine Gruppe für sich.

Der Stamm ist von nicht unbedeutendem theoretischen Interesse für die Ruhrforschung. Die Typen Flexner und Y der Ruhrbazillen unterscheiden sich, wie schon gesagt, agglutinatorisch gar nicht voneinander und kulturell nur durch ihr Verhalten gegen Maltose. Dieses Unterscheidungsmerkmal ist aber kein dauerndes, da länger fortgezüchtete Y-Stämme Maltose ebenso zersetzen, wie Flexnerstämme es von vornherein tun. Man hätte sich also bisher ganz wohl auf den Standpunkt stellen können, zu sagen, es handle sich gar nicht um zwei verschiedene Typen, sondern nur um einen einzigen; manche Stämme hätten nur nicht gleich



nach ihrer Herauszüchtung aus dem Körper und ihrer Übertragung auf künstliche Nährböden die Fähigkeit, Maltose zu spalten, und diese Stämme würden dann zu Unrecht als besonderer Typus Y abgetrennt. Auf dem Umweg über den Stamm B 466 läßt sich nun auch serologisch erweisen, daß die Aufstellung der beiden Typen zu Recht besteht. Denn seine verschiedene Reaktionsfähigkeit mit Y- und Flexnersera zeigt, daß die Typen Flexner und Y sich in ihren agglutininbildenden Eigenschaften voneinander unterscheiden.

Was nun die Beziehung des neuen Bakterienstammes zur vorliegenden Krankheit betrifft, so sei hervorgehoben, daß das Blutserum der Patientin, aus deren Fäzes die Bakterien gezüchtet worden waren, den eigenen Stamm in der Verdünnung 1:200 in 2^h kräftig agglutinierte; dagegen wurden Y-Stämme in der Verdünnung 1:100 nur unvollkommen, Flexner 1:50, Shiga-Kruse-, Typhus- und Paratyphusbazillen gar nicht agglutiniert. Nach diesem Verhalten muß man als wahrscheinlich annehmen, daß in diesem Fall der zur Gruppe der Ruhrbazillen gehörige Bacillus B 466 als Krankeitserreger anzusehen ist. Noch in zwei anderen Krankheitsfällen, die klinisch ein zwar nicht in allen Einzelheiten übereinstimmendes, so doch ähnliches und eigenartiges Bild boten, bei denen aber die Stuhl- und Blutuntersuchung keine ruhrähnlichen Bazillen auffinden ließ, waren die Agglutinationsverhältnisse des Patientenserums ganz entsprechende, d. h. starke Agglutination (1:200) des Stammes B 466 in 2^h, geringe oder keine Agglutination von Y- und Flexnerstämmen. Auch Hr. Dr. E. Seligmann, der im Städtischen Untersuchungsamt eine Anzahl Blutproben von Kindern mit fieberhaftem Ikterus untersuchte, konnte in zwei Fällen nur mit meinem Stamm B 466 positive Serumreaktion erhalten.[1]

Ich habe Kontrolluntersuchungen an 279 der in Tabelle I und II aufgeführten Sera vorgenommen. Da der Stamm B 466 durch Y-Immunserum bis zur Titergrenze agglutiniert wird, war eine Agglutination durch alle Sera, welche Y-Bazillen beeinflußten, von vornherein zu erwarten. Dies traf auch zu, und zwar war meist die Agglutination des Stammes B 466 etwas kräftiger, als die der Y- und Flexnerstämme. Außerdem aber wurde 3mal (zwei Fälle von Typhus und ein Kind mit

[1] Nachtrag bei der Korrektur. Das Serum einer zur Untersuchung auf Sepsis eingesandten Blutprobe ergab neuerdings mit Typhus-, Paratyphusbazillen und zwei Y-Stämmen in den Verdünnungen 1:50 und 1:100 keine Reaktion, agglutinierte aber den Stamm B 466 in der Verdünnung 1:50 kräftig, 1:100 unvollkommen. Es konnte sich also um eine beginnende oder um eine weiter zurückliegende Infektion handeln. Auf Befragen teilte der behandelnde Arzt mit, daß Pat. vor 3 Monaten an fieberhaftem Ikterus gelitten habe.



positiver Wassermannscher Reaktion) von Sera, die Y- bzw. Flexnerbazillen nur wenig oder gar nicht agglutinierten, der Stamm B 466 bis zur Verdünnung 1:100 agglutiniert. Diesen stehen 76 Sera gegenüber, die den Stamm B 466 gar nicht oder sehr erheblich schwächer agglutinierten, als Y- oder Flexnerbazillen.

Wenn also auch noch ausgedehntere Untersuchungen nötig sind, um über die ätiologische Bedeutung dieses neuen Bacillus aus der Ruhrgruppe ein sicheres Urteil zu gewinnen, so spricht immerhin die spezifische Beeinflussung des Stammes durch Patientenserum, wie sie übereinstimmend in den fünf hier untersuchten, gleichartigen Krankheitsfällen zutage trat, wohl für gewisse ursächliche Beziehungen zu der Erkrankung.



Literatur-Verzeichnis.

Abe, Über die Ätiologie der Ruhr. *Archiv für Hygiene.* 1908. Bd. LXV.

Deycke und Reschad, Die Dysenterie in Konstantinopel. In *Für die Türkei*, von Dr. Robert Rieder Pascha. Bd. II. Jena 1904.

Hagemann, Die Ruhr in Städtel-Leubus und allgemeine Betrachtungen über die „Pseudodysenterie der Irren". *Klin. Jahrbuch.* 1911. Bd. XXV.

Die Hagenauer Ruhrepidemie des Sommers 1908. *Veröffentl. a. d. Gebiete des Militär-Sanitätswesens.* 1910. Hft. 43.

Heuser, Atypische Bazillenruhr in einer Irren-Heil- und Pflegeanstalt. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 39.

Kemp, Über Paradysenterie. *Diese Zeitschrift.* 1907. Bd. LVII.

Konrich, Über eine isoliert gebliebene Epidemie bazillärer Ruhr in Mitteldeutschland und einen dabei gefundenen, zwischen den Typen Shiga-Kruse und Flexner stehenden Bacillus. *Ebenda.* 1908. Bd. LX.

Kruse, Die Ruhr und ihre Bekämpfung. *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege.* 1905. Bd. XXXVII.

Kuhn, Gildemeister u. Woithe, Über bakteriologische Beobachtungen bei Irren-Ruhr, insbesondere über die Erscheinung der Paragglutination. *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1911. Bd. XXXI.

Lentz, Dysenterie. In Kolle-Wassermanns *Handbuch der pathog. Mikroorganismen.* 1909. Ergänz.-Bd. II.

Liefmann u. Nieter, Über Ruhr bei Irren. *Münchener med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 43.

van Loghem, Over eene op cholera gelijkende ziekte in Deli. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië.* 1909. Bd. XLIX.

Mandelbaum, Eine neue Platte zur Züchtung von Bakterien der Typhus-Coligruppe aus Fäzes. *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 6.

Martini, Mikrobiologische Erfahrungen bei den epidemischen Darmerkrankungen des Schutzgebietes Kiautschou und der Provinz Schantung in den Jahren 1907 bis 1911. *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXIX.

Martini und Lentz, Über die Differenzierung der Ruhrbazillen mittels der Agglutination. *Ebenda.* 1902. Bd. XLI.

Nègre und Raynaud, Sur l'agglutination des microbes immobiles par les sérums normaux. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1911. T. XXV.

Rimpau, Bakteriologische Befunde bei Untersuchungen darmkranker Kinder. *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1911. Bd. XXXVIII.

Schmiedicke, Beobachtungen u. Untersuchungen über die Ruhr (Dysenterie). *Veröffentl. a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens.* 1902. Hft. 20.

Winter, Vergleichende Untersuchungen über die chemischen und biologischen Eigenschaften von Ruhrbazillen. *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXX.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Laboratorium: Prof. Dr. Jos. Koch.)

Ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkung normaler Sera.

Von

Dr. **Wl. N. Markoff,**
Wiss. Hilfsarbeiter am Veter.-bakt. Institut in Sofia.

Durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher wissen wir, daß das Blutserum verschiedener Tierarten, auf andere übertragen, toxisch wirkt. Am bekanntesten ist wohl die giftige Wirkung des Aalserums, das, wie Mosso[1] festgestellt hat, schon in einer Dosis von 0·02 ccm, Kaninchen intravenös eingespritzt, tötet.

Durch experimentelle Arbeiten haben Creite[2], Héricourt und Richet[3], Rummo[4], Léclainche und Rémond[5], Chamberland und Tarnier[6], ferner Ludwig und Savor, Weiss[7], Guinard und Dumarest[8], Mairet und Bosc[9] und Albu[10] festgestellt, daß die Giftigkeit der verschiedenen Tiersera in weiten Grenzen schwankt (siehe Übersicht bei Uhlenhuth[11]).

[1] Mosso, *Archiv f. exper. Path. u. Pharmakologie.* Bd. XXV.
[2] Creite, *Zeitschrift für rationelle Medizin.* Bd. XXXVI.
[3] Héricourt u. Richet, *Compt. rend. de la Société de biol.* 1890.
[4] Rummo, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1891.
[5] Léclainche u. Rémond, *Compt. rend. de la Soc. de biol.* 1893.
[6] Chamberland u. Tarnier, *Ebenda.* 1892.
[7] Weiss, Pflügers *Archiv.* 1896. Bd. LXV, LXVIII.
[8] Guinard u. Dumarest, zit. nach Baumgartens *Jahresbericht.* 1897.
[9] Mairet u. Bosc, *Ebenda.* 1894.
[10] Albu, Virchows *Archiv.* Bd. CIL.
[11] Uhlenhuth, *Diese Zeitschrift.* 1897. Bd. XXVI. S. 385.



Uhlenhuth[1] konnte bei seinen vergleichenden Studien folgende Skala der Giftigkeit verschiedener Tiersera aufstellen. Als Versuchstier diente ihm das Kaninchen, dem er das zu prüfende Serum in die Blutbahn einspritzte.

Es wirkte tödlich: Hammelserum in einer Menge von 11 ccm, Schweineserum von 12 ccm, Rinderserum von 6 ccm, auf 1 kg Kaninchen berechnet. Dagegen war das Pferdeserum selbst in einer Menge von 60 ccm und mehr nicht tödlich. Vielmehr wurden diese großen Mengen von den Tieren ohne Reaktion vertragen.

Während die obengenannten Forscher bei der Feststellung der toxischen Eigenschaften der Normalsera die intravenöse Applikation bevorzugten, betonte Uhlenhuth später, daß die intravenöse Injektion zu verwerfen sei, besonders dann, wenn es sich darum handele, die Toxizität des Serums bei Krankheitszuständen festzustellen; denn da das normale Blutserum bei einer anderen Spezies schon allein toxisch wirke, könne dies bei schweren Krankheitszuständen des Organismus erst recht der Fall sein, wenn durch den veränderten Stoffwechsel noch andere toxische Substanzen im Blutserum hinzukämen. Es leuchtet ein, daß unter diesen Umständen in der Tat schwer zu entscheiden ist, wieviel von der giftigen Wirkung derartiger Sera auf die des normalen Serums allein entfällt.

Da der intravenösen Methode nach der Ansicht von Uhlenhuth auch andere Mängel anhaften, empfiehlt er die subkutane Injektion, und zwar nur beim Meerschweinchen, das sich für das Studium der Serumwirkung besonders eignen soll.

Die Kenntnis der Wirkung der Normalsera bei heterologen Versuchstieren hat nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse; denn es kommt in der experimentellen Pathologie häufig vor, daß das Serum eines infizierten Versuchstieres auf ein anderes übertragen wird, um toxische Substanzen in ihm nachzuweisen.

Sollen bei diesen Versuchen nicht grobe Irrtümer unterlaufen, so ist in erster Linie eine genaue Kenntnis der Wirkung des betreffenden normalen Serums auf das jeweilige Versuchstier unbedingt erforderlich.

Wenn man die einschlägige Literatur studiert, so sieht man, daß die verschiedenen Resultate, welche die einzelnen Untersucher hinsichtlich der toxischen Eigenschaften der Sera erhalten haben, sich zum Teil durch die verschiedenen Applikationsarten erklären lassen.

Will man daher zu brauchbaren Ergebnissen kommen, so ist es erforderlich, die Prüfung des betreffenden Serums übereinstimmend stets an derselben Tierart und mit verschiedener Applikationsweise vorzunehmen.

[1] Uhlenhuth, *Diese Zeitschrift.* 1897. Bd. XXVI.



Sich dabei nur auf die subkutane Methode zu beschränken, dafür sind nach unserer Ansicht keine zwingenden Gründe vorhanden.

Außer der toxischen Wirkung besitzen die verschiedenen normalen Sera auch noch nekrotisierende Eigenschaften, wenn sie in genügender Dosis den Versuchstieren subkutan einverleibt werden. Auf diese gewebszerstörende Wirkung hat zuerst Uhlenhuth aufmerksam gemacht.

Auf Grund seiner Versuche nahm Uhlenhuth an, daß im normalen Serum vom Menschen, Hammel, Schwein und Rind eine Substanz vorhanden sein müsse, die beim Meerschweinchen ein Infiltrat oder eine Nekrose macht, während sie im Pferdeserum fehlt oder vielleicht nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist.

H. Pfeiffer, der die Uhlenhuthschen Untersuchungen bestätigte, ist der wichtigen Aufgabe näher getreten, den Vorgang der nekrotisierenden Wirkung der normalen Sera klarzustellen.

Nach seiner Auffassung bedeuten die Nekrosen, welche nach der Injektion hämolytisch wirkender heterologer Normalsera auftreten, nichts anderes als den Effekt der Wirkung des Hämolysins auf die Zellen der Cutis. Mit anderen Worten, das Serum, welches imstande ist, die Blutkörperchen der heterologen Tierart aufzulösen, kann auch eine nekrotisierende Wirkung ausüben.

Die nekrotisierende Substanz im heterologen Serum gehört nach der Auffassung H. Pfeiffers[1] zu den Haptinen im Sinne Ehrlichs, und zwar 1. wegen ihrer Thermolabilität, 2. wegen ihrer Fällbarkeit durch Alkohol, 3. wegen des unvollständigen Passierens durch Tonkerzen. Sie müsse identisch mit den Hämolysinen des normalen Serums sein. Wenn der hämolytische Ambozeptor zerstört sei oder durch Bindung mit den Blutkörperchen der Tierart, deren Serum geprüft werden soll, entfernt werde, so verliere das betreffende normale Serum sofort seine nekrotisierende Wirkung.

In einer anderen Arbeit berichtet H. Pfeiffer[2], daß die giftigen Eigenschaften der heterologen Sera so thermolabil sind, daß sie durch eine 2 stündige Erwärmung auf 56° ausgeschaltet werden.

Durch weitere experimentelle Untersuchungen über die toxischen und nekrotisierenden Substanzen normaler Sera, speziell des Rinderserums, haben Uhlenhuth und Haendel[3] unsere Kenntnisse über die Vorgänge, die bei diesen Prozessen beteiligt sind, wesentlich bereichert.

---

[1] H. Pfeiffer, *Diese Zeitschrift.* 1905. Bd. LI.

[2] Derselbe, *Ebenda.* 1906. Bd. LIV.

[3] *Zeitschrift f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie.* 1909. — *Centralbl. f. Bakteriologie.* Beilage zu Abt. I. Bd. XLIV.



Nach ihren Untersuchungen beruht die nekrotisierende Wirkung des Rinderserums auf einem komplexen Vorgang unter Beteiligung des Komplements. Alle Maßnahmen, die das Komplement des Rinderserums zerstören, vernichten seine nekrotisierende Wirkung. Wahrscheinlich sind die nekrotisierenden Stoffe nicht mit dem Hämolysin, dem hämolytischen Ambozeptor und hämolytischen Komplement identisch. Auch halten sie die nekrotisierenden und die die Giftigkeit des Rinderserums bedingenden Stoffe nicht für identisch. Die Toxizität des Rinderserums für Meerschweinchen wird bei einer $^1/_2$ bis 1 stündigen Erwärmung auf 60° beeinträchtigt, aber nicht aufgehoben.

An diese wichtigen Resultate über die Wirkung normaler Sera auf heterologe Versuchstiere knüpft die vorliegende Arbeit an.

Da das Hundeserum wegen seiner starken bakteriziden Wirkung und seiner hämolytischen Eigenschaften eine Ausnahmestellung unter den Seris einzunehmen scheint, so war es erwünscht, auch dieses Serum auf seine toxischen und nekrotisierenden Eigenschaften zu untersuchen. Ich tat das auf Anregung des Hrn. Prof. Dr. Jos. Koch um so lieber, als Untersuchungen über die Wirkung des normalen Hundeserums auf andere Tierarten so gut wie gar nicht vorliegen.

Gleichzeitig war mir bei dieser Aufgabe Gelegenheit geboten, festzustellen, ob der in den früheren Untersuchungen geschilderte Mechanismus der Wirkung der toxischen und nekrotisierenden Eigenschaften auf heterologe Tierarten auch für das Hundeserum zutrifft.

Meine Experimente habe ich gleichzeitig im Reagensglase und am lebenden Tier angestellt. Als Versuchstiere dienten mir neben Mäusen und Kaninchen hauptsächlich Meerschweinchen, denen ich das Serum subkutan, intraperitoneal und intravenös einspritzte. Selbstverständlich war es bei diesen Versuchen geboten, möglichst steril zu arbeiten.

Bei der Blutentnahme zur Serumgewinnung ging ich anfangs so vor, daß ich dem Hunde das Blut unter den strengsten Kautelen der Asepsis aus der freipräparierten Vena oder Arteria jugularis entnahm und in sterilen Glaszylindern auffing. Die gefüllten Zylinder stellte ich während der Nacht in den Eisschrank, wo sich das Serum klar abschied. Die Tatsache, daß das Serum unter Umständen in wenigen Stunden von seinen giftigen Eigenschaften verlieren kann, bestimmte mich aber im Verlaufe der Versuche, möglichst frisches Serum zu verwenden. Es wurde daher das im Zentrifugenröhrchen aufgefangene Blut sofort nach seiner Gerinnung in der großen elektrischen Zentrifuge zentrifugiert und alsbald verwandt.

Die Sterilität des Blutserums wurde stets vorher geprüft.



Die Möglichkeit, daß Alter, Geschlecht und Rasse der Hunde bei meinen Versuchen eine Rolle spielen konnten, veranlaßte mich, meine Experimente mit Seren verschiedener Hunde vorzunehmen. Ebenso achtete ich darauf, daß die Blutentnahme zu verschiedenen Tageszeiten vorgenommen wurde. Die allgemeine toxische Wirkung des Hundeserums prüfte ich an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen mittels intraperitonealer und intravenöser Injektion, die lokale nekrotisierende Wirkung bei denselben Tieren subkutan. Besonders genau wurden auch Temperaturschwankungen der injizierten Tiere beachtet. Die Temperaturmessung geschah stets unmittelbar vor und nach der Injektion und weiter in Zwischenräumen von $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 Stunde. Es sei noch erwähnt, daß das Serum regelmäßig auf eine Temperatur von 32 bis 37° C erwärmt wurde, damit nicht schon die Kälte der Flüssigkeit die Körpertemperatur beeinflussen konnte.

Bei der Temperaturmessung von Meerschweinchen ist große Vorsicht geboten, da die Tiere leicht aufgeregt werden, und dadurch allein Differenzen entstehen können.

Die Sektion der Tiere wurde sofort vorgenommen, um etwaigen postmortalen Veränderungen vorzubeugen. Gleichzeitig wurden regelmäßig vom Herzblut und der Leber Kulturen auf Agar und in Bouillon angelegt, um etwaige Bakterienwirkung auszuschließen.

Um einen Anhaltspunkt für die vergleichenden Studien des normalen Hundeserums mit den bereits untersuchten Seren anderer Tierarten zu haben, ist es zweckmäßig, die Resultate der obenerwähnten Arbeiten über die allgemeine toxische Wirkung tabellarisch darzustellen.

Tabelle I.

Die tödliche Dosis der bisher untersuchten verschiedenen normalen Sera, festgestellt durch intravenöse Injektion beim Kaninchen:

Serum vom	Nach Uhlenhuth ccm	Nach Rummo ccm	Nach Weiss ccm	Nach Guinard u. Dumarest ccm	Nach Sclavo ccm	Nach Mairet u. Bosc ccm
Hammel	11	12	20	—	—	—
Schwein	12	—	35	—	—	—
Rind	6	8	8	9·22	—	—
Pferd	mehr als 60	—	44	324	—	—
Esel	—	—	—	117	—	—
Mensch	7—10	10	—	—	—	—
Hund	—	—	—	10·55	—	23
Katze	—	—	—	10·55	—	—
Hirsch	—	—	—	—	23	—

Ich gehe jetzt zur Schilderung der Resultate meiner eigenen Untersuchungen (vgl. Tabelle II) über:



Tabelle

Wirkung des normalen Hundeserums bei intraperitonealer

Nr.	Tierart	Gewicht in grm	Dosis des Serums		Temperatur	
			auf 1 grm Körpergewicht in ccm	im ganzen in ccm	Vor der Injektion	
					1/2	1/4
1	Meerschweinchen	400	0·015	6·00	38·5	38·6
2	"	150	0·020	3·00	38·8	38·8
3	"	400	0·030	12·00	39·5	39·5
4	"	150	0·032	5·00	38·6	38·6
5	"	450	0·035	15·00	38·5	38·6
6	"	200	0·050	10·00	38·9	39·0
7	"	300	0·005	1·50	38·2	38·5
8	"	300	0·007	2·10	38·5	38·0
9	"	300	0·008	2·50	38·5	38·4
10	"	300	0·010	3·00	39·0	39·0
11	"	300	0·012	3·60	38·8	39·0
12	"	300	0·014	4·00	38·2	38·2
13	"	270	0·0018	0.50	39·8	39·8
14	"	280	0·0035	1·00	38·7	38·6
15	"	300	0·014	4·00	39·0	39·2
16	"	300	0·015	4·50	38·7	38·7
17	"	220	0·014	4·50	38·7	38·5
18	"	400	0·014	5·60	38·7	38·7
19	"	300	0·0080	2·40	39·5	39·5
20	"	300	0·0030	1·00	39·2	39·0
21	"	200	0·015	3·00	38·7	38·7
22	Kaninchen	1200	0·015	18·00	39·5	39·5
23	"	1200	0·025	30·00	39·4	39·4
24	"	900	0·010	9·00	38·7	38·8
25	Maus	—	—	0·10	—	—
26	"	—	—	0·30	—	—
27	"	—	—	0·50	—	—
28	"	—	—	0·10	—	—
29	"	—	—	0·30	—	—
30	"	—	—	0·50	—	—

II.

Injektion auf Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse.

verlauf bei den injizierten Tieren								Eintritt des Todes nach Stunden
Nach der Injektion in Stunden								
1/4	1/2	1	2	3	4	5	24	
37·5	36·2	—	32·0	32·0	32·0	—	—	5
35·2	34·3	—	32·0	32·0	32·0	32·0	—	6
37·2	36·4	—	37·0	37·1	38·0	38·4	39·2	40
36·5	35·2	—	33·2	32·0	—	—	—	4
36·8	36·0	—	35·4	35·9	36·0	36·0	—	12
35·5	32·6	—	32·0	32·0	—	—	—	4
36·9	37·2	37·4	37·0	38·8	—	—	—	—
36·0	36·8	36·8	35·5	37·0	38·6	39·0	38·6	—
36·4	36·9	36·2	37·8	38·2	38·2	—	39·0	—
37·1	36·4	36·2	37·8	38·2	—	—	39·4	—
37·0	36·6	35·2	33·0	34·1	34·5	38·2	39·0	—
37·2	35·6	34·8	33·6	32·8	32·8	38·8	—	18
36·0	36·2	36·8	37·0	37·8	38·2	38·2	38·5	—
35·8	35·9	36·5	34·9	35·6	35·8	38·8	38·6	10 × 24
38·0	38·9	36·5	36·0	36·2	36·8	38·0	38·8	—
37·6	37·2	36·9	36·4	37·0	37·8	38·4	—	20
36·8	35·4	33·7	32·6	32·0	32·0	—	—	4
37·2	33·3	32·0	32·0	—	—	—	—	3
38·1	37·2	36·7	37·4	38·0	38·3	38·9	39·2	—
38·6	38·0	38·0	38·0	38·3	38·7	39·0	38·7	—
37·6	35·1	33·0	32·0	—	—	—	—	3
38·3	37·8	36·8	37·9	38·6	38·6	39·1	39·6	—
39·0	38·2	38·1	38·7	39·1	39·4	39·3	39·0	—
38·8	38·6	37·9	35·4	38·0	38·4	38·6	39·2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie aus der Tabelle II hervorgeht, hat das Hundeserum die Eigenschaft, daß es, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen subkutan, intravenös oder intraperitoneal eingespritzt, toxisch wirkt, und zwar ist die tödliche Dosis bei intraperitonealer Injektion bei Meerschweinchen ziemlich konstant und beträgt 0·014 und 0·015 ccm auf 1 grm Körpergewicht. Das Auffallende bei diesem Serum ist also seine starke toxische Wirkung auf Meerschweinchen im Vergleich zu den anderen Seren.

Das Krankheitsbild der intraperitoneal injizierten Tiere äußert sich in typischer Weise. Sofort nach der Injektion werden die Meerschweinchen aufgeregt und äußern merkliche Schmerzen. Das Sträuben der Haare schließt sich unmittelbar der Injektion an oder tritt nach dem Verschwinden des Exzitationsstadiums auf. Gleichzeitig oder etwas später kommt es zu charakteristischen paralytischen Erscheinungen; die Tiere liegen meistens auf der Seite oder auf dem Bauche mit weit voneinander gestreckten Beinen. Die Tiere sehen ängstlich aus und haben einen starren Blick. Sie werden matt und vermeiden jede Bewegung, beim Betasten sind sie sehr empfindlich, die Bauchdecken fühlen sich gespannt an. Atmung und Pulsfrequenz werden immer anstrengender, bis schließlich starke Dyspnoe und endlich der Tod eintritt. Dabei kommt es gewöhnlich zu öfterer Harn- und Kotentleerung; die letztere ist manchmal dünnflüssig und blutig.

Sofort mit dem Eintreten des Depressionsstadiums kommt es zu einem typischen Abfall der Körpertemperatur.

Der Tod tritt in der Regel bei denjenigen Tieren innerhalb eines Zeitraumes von 3 bis 6 Stunden ein, bei denen die Temperatur nicht nach einigen Stunden zur Norm zurückkehrt. Die Erscheinungen, unter denen die Tiere eingehen, sind also denen des anaphylaktischen Shockes ähnlich. Die mit untertödlichen Dosen behandelten Versuchstiere zeigen ebenfalls starke Aufregung, Schmerzen, Lähmungen und Temperaturabfall.

Auch die intravenös (in die Schwanzvene) injizierten Mäuse waren äußerst aufgeregt; sie sprangen unruhig in dem Käfig umher und zeigten starke Beißsucht. Allmählich beruhigten sich aber die Tiere vollständig.

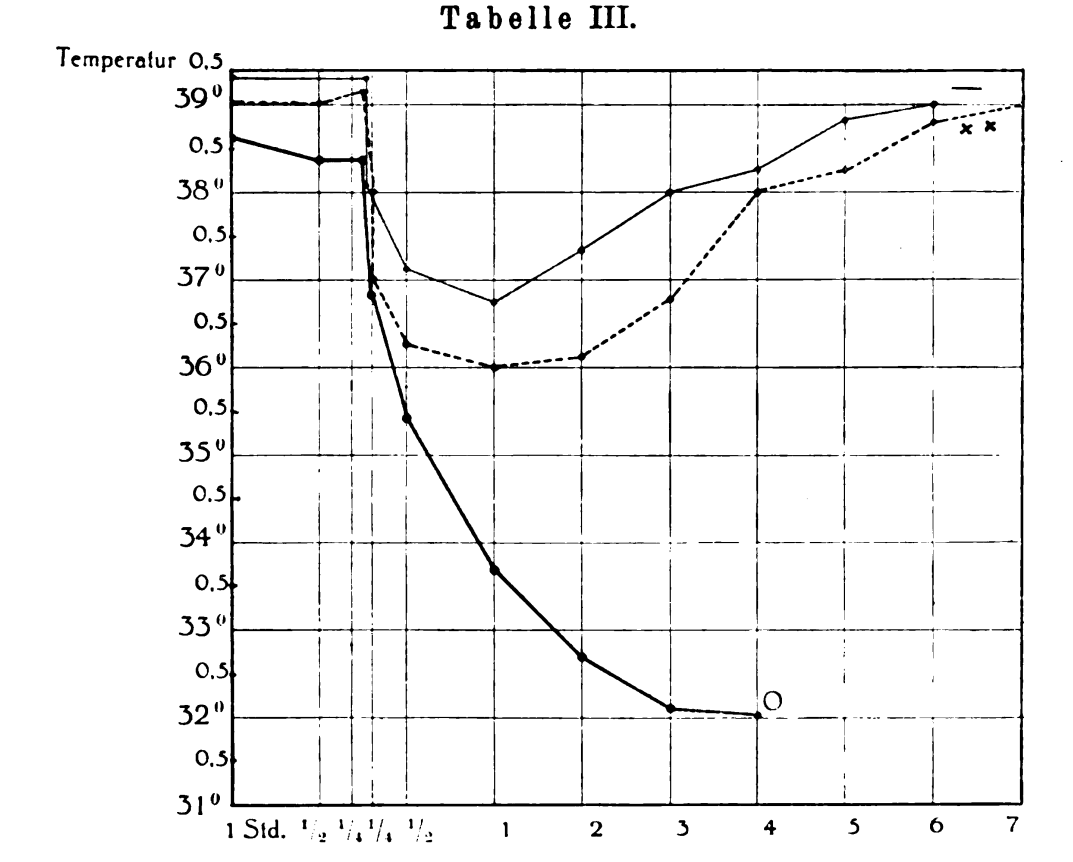
Die Kurven (Tabelle III) stellen den charakteristischen Temperaturverlauf beim Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion mit kleinster tödlicher Dosis dar (0·014 ccm normalen frischen Hundeserums auf 1 grm Körpergewicht).

Erklärung der Zeichen:

++ = Ausgang in Genesung.
0 = Ausgang in Tod.
— = Injektion mit subletaler Dosis 0·008 ccm.



Tabelle III.



Das Sektionsbild der mit frischem Hundeserum intraperitoneal injizierten Meerschweinchen ist folgendes:

Hinterleib mehr oder weniger aufgetrieben. Totenstarre nicht vorhanden. Nach Wegnahme der Haut zeigt sich hier und da eine Rötung an der äußeren Seite der Bauchdecken, insbesondere in der Nähe der Injektionsstelle. Die am hinteren Schenkel gelegenen Kniefaltendrüsen befinden sich in einem Zustande der Hyperämie.

In der Bauchhöhle findet man einige Kubikzentimeter blutiger, schmutzig-braunroter Flüssigkeit.

Im hängenden Tropfen sieht man neben vielen zerfallenen und intakt gebliebenen roten Blutkörperchen vereinzelte Leukozyten.

Das Peritoneum zeigt in der Nähe der Injektionsstelle in der Regel eine starke hämorrhagische und zuweilen sulzige Infiltration, die sich häufig über den ganzen peritonealen Überzug verbreitet. Dick- und Dünndarm erscheinen hyperämisch. Der Darminhalt ist nicht immer breiig und blutig. Die am Darmgekröse befindlichen Blutgefäße sind stark mit dunkelroter Flüssigkeit gefüllt. Die Leber ist zuweilen etwas



vergrößert, in der Regel von schwarzbrauner Farbe. Die Milz ist unverändert. Nebennieren deutlich geschwollen und von hämorrhagischem Aussehen. Die Nierenkapsel läßt sich leicht ablösen, das Nierenparenchym ist hyperämisch. In der Harnblase wenig trüber hämoglobinhaltiger Harn, aber nicht in allen Fällen. Das Netz ist meistenteils unverändert.

Histologischer Befund: In den großen parenchymatösen Drüsen findet man eine fettige Degeneration. Eine parenchymatöse Trübung bis zur vollständigen Degeneration zeigt die Herzmuskulatur.

In der Pleura- und Perikardialhöhle befindet sich eine rötliche Flüssigkeit. Die Lungen zeigen keine Veränderung, im Herzen findet man dunkles, nicht geronnenes Blut.

Der Umstand, daß die Intensität der Organveränderungen der zugrunde gegangenen Meerschweinchen von dem Alter oder der Frische des Serums abhängt, war für mich die Veranlassung festzustellen, inwiefern das thermolabile Komplement des Hundeserums bei dieser allgemeinen toxischen Wirkung beteiligt war. Zuerst machte ich Kontrollversuche in vitro. Ich stellte fest, daß frisches komplementhaltiges Hundeserum imstande ist, Meerschweinchen- oder Kaninchenblutkörperchen aufzulösen. Zu den Versuchen wurden stets möglichst frisches Hundeserum und frische Blutkörperchen verwendet. Bei einer Verdünnung von 1:8 bis 1:12 begann die Hämolyse schon bei Zimmertemperatur fast momentan. Nach Verweilen bis zu 15 Minuten im Brutschrank bei 37° stellte sich die ganze hämolytische Wirkung des Hundeserums auf die betreffenden Erythrozyten ein. Eine vollständige Hämolyse beobachtete ich noch in einer Verdünnung von 1:20 und selten bei 1:28. Anders dagegen fielen die Versuche von Serumproben aus, deren Komplement auf irgend eine Weise zerstört war.

Alle in dieser Richtung angestellten Versuche mit: 1. inaktivem, bei 56° $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde erwärmten, 2. mit Alkohol versetztem (Alc. abs. 1:10), 3. filtriertem, 4. längere Zeit mit oder ohne Blutkuchen im Eisschrank aufbewahrtem Hundeserum zeigten hinsichtlich der Hämolyse im allgemeinen ein und dasselbe negative Resultat: es kam zu keiner Hämolyse der Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen, ausgenommen bei dem mit Blutkuchen aufbewahrten Serum, das die Blutkörperchen in einer Verdünnung von 1:10 innerhalb 15 Minuten auflösen konnte.

Wurde das inaktive Hundeserum mit Meerschweinchenkomplement komplettiert, so war es auch in diesem Zustande nicht imstande, die Meerschweinchenerythrozyten aufzulösen; dagegen trat eine unvollständige Auflösung ein, wenn das Hundeserum mit Kaninchenkomplement aktiviert wurde.



Tabelle IV.

Nummer	Tierart	Gewicht in grm	Beschaffenheit des Serums	Dosis		Temperaturverlauf der geimpften Tiere							Erscheinungen nach der Injektion	Bemerkungen
				pro 1 grm Körpergew.	im ganzen in ccm	Vor der Injektion	Nach der Injektion in Stunden							
							$^1/_4$	$^1/_2$	1	2	3	4		
1	Meer-schweinch.	300	Kontrolle (erhält frisches Hundeserum)	0·015	4·50	38·8	36·3	34·8	33·1	32·0	—	—	Lähmungserschein. und Parese	Tod nach 3 Tagen
2	„	350	Serum, inakt. $^1/_2$ Std. bei 60°	0·015	5·25	39·0	39·1	39·0	39·1	39·3	39·3	—	schwache Zuckungen	
3	„	350	Serum, filtr. durch Tonkerzen	0·015	5·25	39·2	38·6	39·0	39·2	39·4	39·2	—	starke Aufregung	
4	„	400	Serum, inakt. $^1/_2$ Std. bei 56°	0·015	6·00	38·5	37·9	38·1	38·1	38·4	38·4	—	leichte Krämpfe	
5	„	200	3tägig. Hundeserum, aufbewahrt mit dem Blutkuchen im Eisschrank	0·025	5·00	38·8	35·4	32·0	32·0	—	—	—	Parese der Nachhand.	Tod nach 7 Tagen
6	„	200	Serum, inakt. $^1/_2$ Std. bei 56°	0·025	5·00	38·2	38·7	38·8	38·5	38·5	38·5	—	—	
7	„	350	desgl.	0·025	8·75	38·9	38·7	38·7	38·8	—	—	—	—	
8	„	220	Serum, filtr. durch Tonkerz.	0·025	5·50	39·2	39·0	38·6	38·6	38·9	39·0	39·2	vorübergehende Parese	
9	„	350	desgl.	0·025	8·50	38·4	37·6	37·6	38·3	38·4	38·8	39·0	starke Paralyse	
10	„	220	Serum, mit absol. Alkohol versetzt (1 : 10)	0·025	5·50	38·2	39·3	39·3	38·5	38·5	38·5	38·6	während $^1/_2$ Std. lag das Tier am Boden wie tot	
11	„	440	desgl.	0·025	10·00	39·1	39·6	39·6	39·0	39·0	38·7	39·1	desgl.	
12	„	300	Serum, karbolisiert (0·5%)	0·025	7·50	38·6	38·5	38·5	38·5	38·5	38·6	38·4	äußert starke Schmerzen	
13	„	300	desgl.	0·025	7·00	39·0	38·9	39·1	39·1	39·1	39·0	39·0	desgl.	
13	„	300	Kontrolle (erhält frisches Serum)	0·025	7·00	38·6	37·5	36·2	32·0	32·0	32·0	—	Lähmungs-erscheinungen	Tod nach 4 Stunden
14	Kaninchen	1000	Serum, inakt. $^1/_2$ Std. bei 56°	0·001	10·00	39·6	39·7	39·8	39·8	39·8	39·6	39·6	—	
15	„	1000	Serum, filtriert (2 mal)	0·002	20·00	38·7	38·7	38·6	38·7	38·2	38·2	39·0	—	
16	„	1000	6täg. Serum mit dem Blutkuchen im Eisschrank aufbewahrt	0·002	20·00	39·2	38·7	38·7	38·9	39·0	39·2	39·5	—	

Hier möchte ich noch erwähnen, daß mit Pferdeserum komplettiertes inaktives Hundeserum imstande ist, Meerschweinchenerythrozyten unvollständig aufzulösen, dagegen bleiben Kaninchenblutkörperchen unverändert.

Aus der Tabelle IV sind die Resultate zu ersehen, die man erhält, wenn Meerschweinchen und Kaninchen mit komplementfreiem Hundeserum intraperitoneal behandelt werden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die schweren shockähnlichen Krankheitserscheinungen bei Meerschweinchen nach der Injektion nicht auftreten, wenn das Komplement auf irgend eine Weise geschädigt ist. Die behandelten Tiere sind zwar auffallend aufgeregt, äußern deutliche Schmerzen, laufen unruhig in dem Käfig während einer geraumen Zeit umher, doch beruhigen sie sich bald. Unterschiede der Körpertemperaturen sehen wir nicht. Die Kontrollmeerschweinchen dagegen gehen unter den oben beschriebenen shockähnlichen Erscheinungen zugrunde.

Das Fehlen von Temperaturdifferenzen und Lähmungserscheinungen, sowie der konstante Ausgang in Genesung sprechen entschieden dafür, daß das Komplement an der toxischen Wirkung notwendig beteiligt sein muß.

Hinsichtlich des Temperatursturzes stimmen meine Resultate mit denen H. Pfeiffers überein. Es fragt sich nun, ob die shockähnlichen Krankheitserscheinungen, die bei den mit normalem Serum injizierten Tieren auftreten, identisch sind mit den bei der Anaphylaxie zu beobachtenden Symptomen.

Im Sitzungsbericht der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften (1909 in Wien) hat H. Pfeiffer über den Unterschied zwischen dem anaphylaktischen Temperatursturz und dem durch toxisch wirkendes normales Rinderserum bedingten Mitteilungen gemacht. Er gibt an, daß das Rinderserum dieselben Erscheinungen bei intraperitonealer Injektion bei Meerschweinchen auslösen kann, wie ich sie beim Hundeserum feststellte. Über den Temperatursturz teilt H. Pfeiffer folgendes mit: „... Es ist also der durch sicher toxisch wirkende aktive Sera in gewissen Mengen bei erstmaliger Injektion erzeugbare Temperaturabfall nicht mit dem anaphylaktischen Temperatursturz zu verwechseln, sondern er ist auf die Wirkung des im Serum enthaltenen Hämolysines zurückzuführen und kann durch Inaktivierung der Antigene bei 70° als diagnostische Fehlquelle ausgeschaltet werden.“

In bezug auf die Bestimmung der allgemeinen toxischen Wirkung des normalen Hundeserums bliebe noch zur Vervollständigung der geschilderten Untersuchungen zu erwähnen, wie sich die mit dem frischen



und inaktiven Hundeserum behandelten Kaninchen — bei intravenöser und intraperitonealer Injektion — verhielten.

Kaninchen, die mit verhältnismäßig kleinen Dosen (pro 1000 grm Körpergewicht 10 ccm) frischen Hundeserums intraperitoneal injiziert werden, weisen ein ähnliches Krankheitsbild wie die Meerschweinchen auf. Die Tiere verhielten sich zunächst so, als wenn ihnen nichts geschehen wäre. Etwa nach $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde trat das Depressionsstadium ein, bei dem manche Tiere sogar paralytische Erscheinungen zeigten. Hier kam es auch zu einer Temperaturabnahme, doch kehrte die Temperatur bald wieder zur Norm zurück; dabei begannen die Kaninchen wieder munter zu werden und fraßen gut. Innerhalb einiger Stunden war die normale Temperatur wieder vorhanden (s. Tabelle II). Die Kontrollkaninchen, die mit inaktivem Serum behandelt waren, zeigten sich zwar etwas aufgeregt, beruhigten sich aber bald wieder. Schwankungen der Körpertemperatur konnte ich hier nicht feststellen.

Interessante und beweisende Ergebnisse hinsichtlich der Beteiligung des Komplements bei der Auslösung des toxischen Effektes lieferten Versuche, in denen Kaninchen einerseits mit frischem, komplementhaltigem und andererseits mit inaktiviertem Hundeserum intravenös behandelt wurden (1 grm pro 100 grm Körpergewicht).

Die mit frischem, aktivem Hundeserum injizierten Kaninchen gingen bei dieser Art der Applikation unter anaphylaxieähnlichen Erscheinungen zugrunde.

Gleich nach der Injektion stürzte ein Teil der Tiere (s. Nr. 1, 5, 8, Tabelle V) zusammen, den Kopf nach rückwärts gezogen; unter Krämpfen und Schreien trat der Tod innerhalb 1 bis 2 Minuten ein. Der mikroskopische Befund war negativ, das Sektionsbild das einer Intoxikation. Einen Temperatursturz bei diesem blitzartigen Tod konnte ich nicht feststellen. Die Temperatur zeigt nur 0·1 bis 0·2° Differenzen. Bei den Tieren, deren Tod im Laufe einiger Stunden eintrat, kam es dagegen zu einem charakteristischen Temperaturabfall von einigen Graden.

Bei Kaninchen, die mit inaktiviertem Hundeserum behandelt wurden und erst nach 16 bis 18 Stunden starben, zeigten sich ebenfalls Temperaturdifferenzen, die jedoch nicht so stark ausgeprägt waren (s. Tabelle V, Nr. 2 und 4). Diese Tiere zeigen sofort nach der Injektion deutliche Unruhe und Schmerzen. Zuckungen und Krämpfe sind gewöhnliche Begleiterscheinungen. Auch an Dyspnoe und starker Pulsfrequenz fehlt es nicht. Kot- (manchmal blutig und breiig) und Harnentleerung erfolgen häufig. Der Temperatursturz ist ähnlich dem anaphylaktischen.



Tabelle V.

Resultate bei intravenöser Injektion von Kaninchen mit aktivem und inaktivem Hundeserum.

Nr.	Gewicht der Kaninchen in grm	Serummenge in grm	Das Serum ist komplementhaltig oder komplementfrei	Erscheinungen nach der Injektion	Temperatur der Tiere vor und nach der Injektion in Stunden					Bemerkung
					vorher	sofort	$^1/_4$	$^1/_2$	1	
1	1200	12·0	frisches Hundeserum	Anaphylakt. Tod	38·3	—	—	—	—	
2	1200	12·0	inaktiviert bei 56° $^1/_2$ Stunde	das Tier ist wie betäubt und hat Krämpfe	39·3	39·1	37·7	39·8	39·8	
3	900	20·0	desgl.	Anaphylakt. Tod	38·7	—	—	—	—	
4	1000	12·0	desgl.	starke Unruhe, später Depression	39·5	39·0	37·4	38·0	39·2	Tod nach 18 Stunden
5	1000	10·0	frisches Hundeserum	plötzlicher Tod	38·6	—	—	—	—	
6	850	10·0	desgl.	desgl.	—	—	—	—	—	
7	1200	5·0	Blut von dem gestorbenen Kaninchen Nr. 6	desgl.	—	—	—	—	—	
8	1200	12·0	frisches Hundeserum	desgl.	—	—	—	—	—	
9	950	20·0	Serum von dem gestorbenen Kaninchen Nr. 8	desgl.	—	—	—	—	—	

Die Tiere, die nicht eingehen, erholen sich aber allmählich von dem Depressionsstadium, und die Temperatur wird wieder normal.

Meine weiteren Versuche, die ich in vitro und vivo ausführte, bestärkten mich in der Überzeugung, daß diese Vergiftungserscheinungen nicht nur auf hämolytischen Prozessen beruhen, sondern daß hierbei wohl noch eine andere Substanz beteiligt ist, die in dem normalen Hundeserum vorkommen muß.

Das Serum von Kaninchen und Meerschweinchen (unmittelbar vor ihrem Tode entnommen), die unter den der Anaphylaxie ähnlichen Erscheinungen oder im Shock erkrankt waren, enthielt kein Komplement. Das Serum war nämlich nicht imstande, gemeinschaftlich mit ihrem homologen, inaktiven Serum heterologe Blutkörperchen in vitro aufzulösen.

Injiziert man große Mengen (etwa 20 ccm) dieses komplementfreien Kaninchenserums Kaninchen intravenös, so gehen die Tiere infolge der im Serum enthaltenen toxischen Substanzen akut zugrunde, ebenso toxisch wirkte das ungeronnene Blut der Tiere.

Die Krankheitssymptome waren dieselben wie bei den Tieren, die mit frischem aktivem Hundeserum behandelt worden waren.

Die Kontrolltiere, die mit solchem komplementfreien Kaninchenserum (das vorher auf 60° $^1/_2$ Stunde erwärmt wurde) behandelt waren, blieben am Leben.

Mit diesen Versuchen glaube ich den Beweis erbracht zu haben, daß die allgemein-toxische Wirkung des normalen Hundeserums auf heterologe Tierarten durch spezifische Substanzen und Komplementwirkung ausgelöst wird.

Vergleiche ich hier meine Versuche mit denen Uhlenhuths und Haendels, so glaube ich die Vermutung aussprechen zu dürfen, daß diese unbekannten, in normalen Seren vorkommenden spezifischen Gifte eine große Ähnlichkeit mit den giftigen Substanzen haben, die sich aus den normalen Organgeweben durch physiologische Kochsalzlösung extrahieren lassen (Dold).[1]

Ich komme jetzt zur Schilderung der lokalen Wirkung des normalen Hundeserums auf Kaninchen und Meerschweinchen.

Ebenso wie bei der intraperitonealen, zeigten die Tiere auch bei subkutaner Applikation mit aktivem Hundeserum (Meerschweinchen erhielten eine Dosis von 2 bis 10 ccm) Aufregung, Krämpfe und starke Schmerzen; sie liefen unruhig im Käfig umher, dann folgte ein Depressionsstadium. Nach der Injektion trat ein charakteristischer Temperatursturz

[1] *Zeitschrift f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie.* 1911. Bd. X.



von einigen Graden ein (besonders dann, wenn das Serum seines Komplementes nicht beraubt war, was auch Uhlenhuth und Haendel beim Rinderserum feststellten).

Bei Kaninchen (Dosis 10 bis 20 ccm) bleibt die Körpertemperatur während einiger Stunden nach der Injektion mit kleinen Unterschieden dieselbe; am nächsten Tag dagegen scheint es, daß sie über die Norm hinaufsteigt. Sofort nach der Injektion entsteht bei den Tieren ohne Ausnahme eine deutliche Infiltration. Während bei den überlebenden Tieren das Infiltrat in einer Woche resorbiert wird, gehen die Versuchstiere, bei denen sich eine Nekrose in der Umgebung der Injektionsstelle gebildet hat, ein.

Die Nekrosen der äußeren Haut haben bei Meerschweinchen Markstück- bis Talergröße. Die Haut löst sich leicht ab, während die benachbarte Bauchmuskulatur eine starke blutig-sulzige Infiltration aufweist, die bis zu den vorderen Extremitäten reicht. Die Drüsen haben ein hämorrhagisches Aussehen und sind meist vergrößert. Das Peritoneum ist diffus gerötet. Von der Injektionsstelle greift die Nekrose auch zuweilen auf das Peritoneum über. An den übrigen inneren Organen sind Veränderungen nicht nachweisbar. Die subkutan injizierten Kaninchen zeigen dieselben Erscheinungen: an der Injektionsstelle und in ihrer Umgebung ausgesprochene Nekrose, in der Subkutis starke hämorrhagisch sulzige Infiltration, die sich über das ganze Zellgewebe verbreitet, dazu vergrößerte Lymphdrüsen. In der Bauchhöhle befinden sich mehrere Kubikzentimeter blutig-seröser Flüssigkeit mit roten Blutkörperchen, spindelförmigen Endothelien und Leukozyten. Die Leber ist brüchig, wie gekocht und zeigt eine parenchymatöse Trübung.

Der Heilungsprozeß bei den überlebenden Tieren ging in der Weise vor sich, daß das Infiltrat in etwa 10 bis 14 Tagen resorbiert wurde, und die nekrotische Stelle unter Narbenbildung in 2 bis 3 Wochen verschwand.

Das Verhalten der Kontrolltiere, die mit inaktivem und mit Pferdeserum komplettiertem Hundeserum behandelt wurden, war jedoch ein anderes. Diese Tiere blieben ausnahmslos am Leben und zeigten keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Die schwache Infiltration in der Subkutis war 2 bis 3 Tage nach der Injektion noch empfindlich, dann wurde sie resorbiert.

Die bei subkutaner Injektion mit dem aktiven und inaktiven Hundeserum erhaltenen Resultate decken sich mit denen, die Uhlenhuth und H. Pfeiffer beim Rinderserum erhalten haben, und die zeigten, daß alle Maßnahmen, die das Komplement zerstören oder unwirksam machen, das Serum seiner nekrotisierenden Kraft berauben. Daß bei diesem Prozesse



das Komplement beteiligt ist, kann nicht zweifelhaft sein; denn die in vitro und in vivo angestellten Versuche bekräftigten die Tatsache, daß nach Zerstörung des Hundekomplements und Ersetzen mit Pferdeserumkomplement das auf diese Weise aktiv gemachte Hundeserum imstande war, eine allerdings nicht so intensive Nekrose auszulösen.

Aus dem Gesagten geht deutlich hervor, daß auch bei der lokalen und allgemein toxischen Wirkung des normalen Hundeserums die Ansicht Uhlenhuths und Haendels zutrifft, daß sich hier (ebenso wie bei der Wirkung des Rinderserums) komplizierte Vorgänge abspielen, bei denen hauptsächlich das Komplement und andere Substanzen beteiligt sind.

Es dürfte angebracht sein, noch die von mir angestellten Immunisierungsversuche zu erwähnen.

Zunächst die Versuche bei weißen Mäusen! Sie wurden subkutan und intraperitoneal mit frischem Hundeserum (Dosis 0·3 bis 0·5 ccm) behandelt. 10 Tage darauf wurden dieselben Tiere intraperitoneal mit inaktivem Hundeserum gespritzt. Die subkutan und intraperitoneal vorbehandelten Tiere zeigten das oben beschriebene Krankheitsbild in weit ausgeprägterem Maße, als die nicht vorbehandelten. Die Tiere bissen sich gegenseitig. Ein Teil starb nach 20 Minuten bis 1 Stunde unter starrkrampfähnlichen Erscheinungen. Die Sektion ergab ein negatives Resultat. Etwa 15 Tage nach der ersten Reinjektion wurden die übrigen am Versuche beteiligten Mäuse zum dritten Male mit frischem inaktiven Serum behandelt. Ein Teil davon starb in 10 bis 18 Stunden, andere nach 5 Tagen, gleichgültig, ob die Mäuse subkutan oder intraperitoneal geimpft worden waren.

Ebensowenig konnte ich Meerschweinchen auf dem Wege der Immunisierung gegen eine sicher tödliche Dosis aktiven Serums retten.

Sie wurden intraperitoneal mit filtriertem und inaktiviertem Hundeserum behandelt. 7 Tage darauf bekamen sie wieder steigende Dosen von inaktivem Serum. 8 Tage nach der zweiten Injektion folgte die tödliche Dosis mit frischem Serum. Ein Teil der Tiere starb mit dem charakteristischen Temperatursturz, andere dagegen blieben am Leben. 1 Woche darauf bekamen die überlebenden Meerschweinchen wieder aktives Serum in derselben Dosis. Eine Immunisierung war wieder nicht erzielt, da die Tiere unter der bekannten Temperaturabnahme eingingen.

Endlich versuchte ich Tiere mit aktivem Serum in steigender Dosis zu immunisieren. Auch diese Versuche schlugen fehl, indem die Tiere unter dem anaphylaktischen Temperatursturz im Laufe einiger Stunden verendeten.

Schließlich erreichte ich eine aktive Immunisierung gegen die sicher tödliche Dosis inaktiven Hundeserums bei Kaninchen dadurch, daß ich sie einige Male mit solchem Serum in steigender Dosis vorbehandelte.



Injizierte ich dagegen Tieren doppelte Mengen (2 ccm pro 100 grm Körpergewicht) aktiven frischen Hundeserums, so starben die Tiere unter dem bereits oben geschilderten Bilde.

Durch alle diese negativen Immunisierungsversuche gegen eine tödliche Dosis aktiven Serums bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß eine Immunisierung gegen die „toxischen Substanzen" in weitestem Sinne des Wortes (also gegen das beteiligte Komplement und gegen die spezifischen giftigen Substanzen) nicht möglich ist. Denn wenn man Tiere gegen diese schwer voneinander trennbaren „toxischen Substanzen" immunisiert hat, so wird bei der Reinjektion der Tiere die selbständige Wirkung des aktiven Komplements eintreten, das allein schon den Tod der Tiere unter dem anaphylaktischen Temperatursturz herbeiführen kann. Diese Vergiftungserscheinungen sind wahrscheinlich auf Hämolysinwirkung zurückzuführen, was auch H. Pfeiffer behauptet.

Aus meiner Arbeit ziehe ich folgende Schlüsse:

1. Für das Studium der toxischen und der nekrotisierenden Eigenschaften normaler Sera sind verschiedene Applikationsarten (subkutane, intraperitoneale, intravenöse Injektion) bei verschiedenen Versuchstieren zu empfehlen.

2. Das normale Hundeserum enthält giftige Substanzen, die bei Meerschweinchen und Kaninchen nach intraperitonealer oder intravenöser Injektion den akuten Tod herbeiführen können.

3. In der Reihe der bisher untersuchten Sera nimmt das Hundeserum, was seine toxischen Eigenschaften auf Meerschweinchen angeht, die erste Stelle ein. Die tödliche Dosis beträgt für Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion 0·015 ccm pro 1 grm Körpergewicht. Der Tod der Tiere tritt unter shockähnlichen Erscheinungen innerhalb 5 bis 6 Stunden ein. Die mit frischem aktiven Hundeserum behandelten Kaninchen (0·01 ccm pro 1 grm Körpergewicht) verendeten unter denselben Erscheinungen. Ihr Serum war komplementfrei.

4. Mäuse, denen aktives Hundeserum intravenös oder intraperitoneal injiziert wird, zeigen ein auffallendes, aber vorübergehendes Exzitationsstadium mit Ausgang in Genesung.

5. Für das bei 56° C während $^1/_2$ Stunde inaktivierte Hundeserum, oder Hundeserum, dessen Komplement auf irgend eine Weise zerstört ist, gilt folgendes:

a) es tötet bei intraperitonealer Injektion Meerschweinchen nicht; höchstens verursacht es vorübergehende anaphylaxie - ähnliche Symptome,

b) intravenös behandelte Kaninchen sterben nicht regelmäßig,



c) Mäuse zeigen nach der Injektion keinerlei auffallende Krankheitserscheinungen.

6. Frisches Hundeserum macht bei subkutaner Applikation bei Meerschweinchen und Kaninchen am Ort der Injektion eine deutliche Nekrose.

7. Dagegen ist das inaktive Serum nicht imstande, eine Nekrose hervorzurufen. Eine nekrotisierende Wirkung des inaktiven Hundeserums kann, wie bereits Uhlenhuth und Haendel beim Rinderserum gefunden haben, herbeigeführt werden, sobald das aktive Hundeserum mit heterologem Serum komplettiert wird.

8. Der Organismus von Kaninchen und Meerschweinchen reagiert auf eine subkutane oder intraperitoneale Injektion frischen Hundeserums mit einem charakteristischen Temperatursturz; er bedeutet beim Meerschweinchen das Eintreten des anaphylaxie-ähnlichen Shockes, der in der Regel mit dem Tode des Tieres endigt. Der Temperatursturz ist wahrscheinlich bedingt durch die in vitro nachweisbare Komplementwirkung auf die roten Blutkörperchen der heterologen Tierart.

9. An der Auslösung der allgemeinen toxischen Wirkung des normalen Hundeserums auf Meerschweinchen und Kaninchen sind beteiligt:

a) das Komplement,

b) eine noch unbekannte spezifische Substanz, die Uhlenhuth und Haendel auch in anderen Seren nachgewiesen haben.

10. Der Grad der Giftigkeit des Hundeserums ist abhängig von der Frische des Serums oder besser gesagt, von dem Vorhandensein der zwei eben genannten Komponenten. Durch Erhitzen während $^1/_2$ Stunde bei 60° werden die allgemein toxischen und lokalen nekrotisierenden Eigenschaften des aktiven Hundeserums aufgehoben. Durch Erwärmen auf 60° verliert das Hundeserum seine die Körpertemperatur herabsetzende Eigenschaft.

11. Die giftigen Substanzen (Komplement und der Nekrose erzeugende Stoff) des normalen aktiven Hundeserums werden zerstört durch:

a) mehrtägiges Stehenlassen,

b) Filtration durch Berkefeldkerzen,

c) Inaktivieren auf 50 bis 60° C während $^1/_2$ Stunde,

d) Versetzen mit Alcohol abs. (1 : 10),

e) Versetzen mit Karbolsäure (0·5).

12. Meerschweinchen und Mäuse können weder mit frischem, noch mit aktivem Serum gegen eine tödliche Dosis frischen Hundeserums immunisiert werden. Kaninchen lassen sich wohl gegen inaktives, aber nicht gegen das aktive Hundeserum immunisieren.



[Aus dem pathologischen Institut zu Würzburg.]
Direktor: Prof. Dr. R. Kretz.)

Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Infektionskrankheiten.

Von

Dr. **N. Kubo**
aus Japan.

(Hierzu Taf. IV u. V.)

Es ist bekannt, daß bei Infektionskrankheiten die Bakterien vermittelst des Blutsystems in die Knochengewebe eindringen und dort zu bleiben pflegen.

Quinke teilt mit, daß er unter neun Typhusfällen 8 mal im Mark der Rippen, davon 2 mal auch im Sternum Typhusbazillen gefunden habe.

H. Busch berichtet, daß er bei einer Abdominaltyphuspatientin im Mark einer Rippe und eines Oberschenkels Typhusbazillen entdeckt habe.

Chiari verwendete bei 22 Variolafällen zur Untersuchung hauptsächlich das Mark von Femur und Tibia, 4 mal auch rotes Mark aus Rippen, Sternum oder Wirbeln und fand dort nicht nur ebenfalls Bakterien vor, sondern auch Nekrosen.

Eugen Fränkel berichtet über einen interessanten Fall von bestehendem Gesichtserysipel und einem Fall von Panaritium verbunden mit Pleuritis, bei denen er kolossale Massen von Steptokokkenkolonien sowohl im Wirbel- als auch im Rippenmark nachweisen konnte. Ferner schreibt er, daß er bei vier Diphtheriefällen 2 mal im Mark der Wirbel Streptokokken gefunden habe. In einem Fall von Phlegmone des Vorderarms und in einem Fall von phlegmonös gewordenen Nackenfurunkeln



fand Eugen Fränkel im Rippen- und Wirbelmark Kolonien des Staphylococcus pyogenes aureus. Zudem teilt er mit, daß in einem Fall von Phlebit. mesenterial. et pyelophlebit. putrida post gangraenam proc. veriform. aus dem Wirbelmark Streptokokken gezüchtet wurden; desgleichen waren in einem Fall von putrider Bronchitis im Wirbelmark Streptokokken nachzuweisen, und auch in einem Fall von Empyema pleurae sin. fanden sich im Wirbelmark zahlreiche Staphylokokken (pyogenes aureus) und einige Streptokokken. Bei einem mit rechtsseitiger Otitis verbundenen Fall von Scarlatina zeigten sich im Wirbelmark Kolonien des Staphylococcus pyog. aureus, und in einem anderen Scarlatinafall mit schwerer Angina necrot. waren ganz große Massen von Streptokokken im Wirbel- und Rippenmark nachweisbar. Ferner hatte er bei zwei Fällen von Phthisis pulmonum mit Kavernenbildung ausschließlich Streptokokken und in einem anderen Fall der gleichen Erkrankung außer zahlreichen Kolonien des Staphylococcus pyogenes aureus auch Streptokokken finden können.

Die Zahl der genannten Arbeiten könnte noch vermehrt werden, doch hat nur eine, die auch den Ausgangspunkt der folgenden Untersuchungen bildete, für uns noch wesentliches Interesse.

In letzter Zeit hat Josef Koch von Untersuchungen über Veränderung des Knochenmarkes berichtet und zwar teilt er mit, daß er bei Kindern, die an Infektionskrankheiten, wie Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Scharlach, Gastroenteritis, starben, verschiedene Bakterien, als da sind: Streptokokken, Bacterium coli, Staphylo- und Diplokokken, im Rippenmark nachweisen konnte. Er schreibt ferner, daß er außer wie beim menschlichen Körper auch bei tierischem Versuchsmaterial, wie Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Affen, Bakterien im Knochenmark angetroffen habe. Versuche mit intravenöser Injektion von Milzbrand, Strepto- und Pneumokokken bei jungen Kaninchen ergaben Störungen in der Ossifikationslinie, an den Knorpelzellen und Knochenbälkchen, sowie Bakterienablagerung in den Venen des „Epiphysenmarkes“. Neben der geänderten Architektur entwickelte sich auch eine Verbreiterung in der Knorpelknochengrenze, und der Autor erblickt nun in den Veränderungen weitgehende Ähnlichkeit mit denen bei Rachitis und glaubt daher, ätiologische Beziehungen zwischen diesen und vorausgängigen Infektionen aufstellen zu können.

Es ist, wie wir sehen, Tatsache, daß bei Infektionskrankheiten die Bakterien in das Knochengewebe eindringen, und ich habe zur Nachprüfung von Kochs Angaben und um die Veränderungen und den Verlauf der Erkrankungen des Knochensystems, welche durch das Eindringen dieser Bakterien verursacht werden, systematisch zu untersuchen, durch Injizieren mit pathogenen Mikroorganismen folgende Tierversuche gemacht.



Untersuchungsmethode.

Als Versuchsmaterial dienten mir junge Kaninchen, Gewicht von 39 Tieren durchschnittlich 1020 ^{grm} (Mindestgewicht 540 ^{grm} und Meistgewicht 1540 ^{grm}.) Diese Tiere wurden sämtlich zunächst 3 bis 7 Tage im pathologischen Institut gefüttert und erwiesen sich hierbei, soweit man aus ihrem äußerlichen Verhalten schließen konnte, als vollständig gesund. Als Erreger verwendete ich Staphylokokken, die von einem Meningitiskranken genommen waren, und die zuerst 24 Stunden in Bouillonnährböden in den Brutofen gegeben wurden. Mittels Pravazscher Spritze nahm ich 1 ^{ccm} von obigem Bouillonnährboden und infizierte durch die Ohrenvenen die Kaninchen, wodurch also die Erreger sofort in die Blutzirkulation eindrangen. Aber es erwies sich, daß dieses Material zu hohe Virulenz besaß, besonders für junge Kaninchen, weshalb dann auch viele nach wenigen Tagen starben. Um nun die Lebensdauer der Kaninchen verlängern zu können, habe ich versucht, die Bakterienstämme abzuschwächen. Z. B.: Ich züchtete 4 bis 21 Tage die Bakterien bei 42° im Brutofen, dieselben jeden Tag von Agar- zu Agarplatte überführend, und ließ sie danach 24 Stunden in Bouillonnährböden im Brutofen wachsen. Ich bin der Meinung, daß die Bakterienvirulenz, wie ich sie bei meinen Versuchen in Anwendung brachte, annähernd das Maximum war, welches Kaninchen ertragen konnten. Ich fürchtete, wenn ich zu schwache Stämme verwendet hätte, wäre ein Erfolg nicht zu gewärtigen gewesen, während zu starke Stämme zu schnell töteten. Ich habe stets nur eine Art von Bakterien und zwar nur bei Kaninchen verwendet, weil ich die Veränderungen des Knochenmarkes während verschiedener Zeitabschnitte systematisch auf einheitlicher Versuchsbasis untersuchen wollte. In dieser Weise habe ich Material von 24 Stunden bis längstens 6 Wochen nach der Injektion gesammelt.

Freilich ging ein Teil der Versuchstiere infolge der Erkrankung von selbst zugrunde, der andere Teil wurde nach bestimmter Zeit durch Nackenschlag getötet; ich sezierte die noch lebensfrischen Kaninchen sofort und fixierte das brauchbare Material 2 bis 3 Tage in Müller-Formollösung. Nach dem Fixieren wurde das Material 24 Stunden in fließendem Wasser gewaschen, hierauf 2 bis 3 Tage in Salpetersäure-Formollösung (10 prozentige Formalinlösung, der 10 Prozent Salpetersäure zugesetzt sind) entkalkt und danach wieder 2 Tage in fließendem Wasser gewaschen und dann je 1 Tag in 30, 60 und 90 Prozent Alkohol nachfixiert. Alsdann machte ich von meinem Material nach bekannter Methode Zelloidinschnitte, die teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils mit Alaunkarmin-Anilinwasser-Gentianaviolett (nach Gram) gefärbt wurden.



Befunde.

Nachdem ich meine Versuchstiere infiziert hatte, erkrankten diese mehr oder weniger. Ich prüfte nun jeden Tag das Gewicht derselben, um einen annähernden Gradmesser für den Krankheitsverlauf und damit für den Infektionserfolg zu haben.

Wenn nun auch im Gewichtswechsel durchaus keine vollständige Übereinstimmung unter den einzelnen Exemplaren bestand, ließ sich doch immerhin durch Vergleich der gewonnenen Gewichtswerte eine ziemlich gleichsinnige Abhängigkeit derselben von der Versuchsdauer erkennen. Gleich nach dem Infizieren verminderte sich das Gewicht und zwar am stärksten in der ganzen zweiten Woche. Von der dritten Krankheitswoche an erhöhte es sich nach und nach. Man darf deshalb annehmen, daß in der zweiten Krankheitswoche die Erkrankung am schwersten war, und von der dritten Krankheitswoche an eine stetige Besserung eingetreten war. Hierzu möchte ich noch im besonderen bemerken, daß die Kaninchen ganz jung gekauft, hierauf im pathologischen Institut gefüttert und somit sehr gut genährt waren. Deshalb war auch die Gewichtszunahme, sobald ihr die Abnahme endgültig gewichen war, also in der späteren Zeit der Versuchsdauer im Vergleich zum Grundgewicht ziemlich groß. Ferner ist noch zu erwähnen, daß, wenn der injizierte Stamm zu stark oder die Widerstandskraft des Kaninchens zu schwach war, dasselbe bereits in der ersten Krankheitswoche an Durchfall zugrunde ging.

I. Anatomischer Befund.

Während der Sektion des Versuchstieres machte ich gleichzeitig vom Herzblut eine Bakterienkultur. Am 1. bis 2. und 3. Tage nach der Infektion ließen sich die Staphylokokken ganz rein, aber nur in geringer Anzahl nachweisen, nach dem 4. Tage jedoch waren meine Kulturversuche negativ. Betreffs der weiteren Untersuchung muß ich noch beifügen, daß die gemachten Versuche nicht so eingehend waren, daß etwa das ganze Skelett untersucht worden wäre. In der Hauptsache habe ich Femur und Tibia histologisch verarbeitet. Freilich war der Befund nicht bei allen Fällen der gleiche, sondern zeigte in den einzelnen Fällen mehr oder weniger individuelle Schwankungen, indem die zur Beobachtung gelangten Veränderungen in einigen Fällen etwas früher, in anderen etwas später eintraten.

Im allgemeinen war das Knochenmark in der ersten Krankheitswoche dunkelrot, fest, in der 2. und 3. Woche jedoch blaß, weich, und noch später zeigte es keine besondere Abweichung vom normalen Mark. Bei den sonstigen Eingeweiden konnte ich in der ersten Zeit manchmal

Hyperämie feststellen, doch habe ich außer einer parasitären Veränderung in der Leber durch Coccidien nirgends Knötchen oder sonst einen lokalisierten Herd gefunden, nur die Darmfollikel waren öfters angeschwollen.

II. Mikroskopischer Befund.

Ich habe immer vom unteren Ende des Femur und vom oberen Ende der Tibia 15 μ dicke Längs- oder Querschnitte angefertigt und ich möchte nun im folgenden den Befund, wie er in verschiedenen Zeitabschnitten sich darstellte, näher beschreiben.

Zur genauen Kontrolle habe ich drei gesunde Kaninchen, ein ganz junges mit 850 ^{grm}, ein mittleres mit 1040 ^{grm} und ein älteres mit 1330 ^{grm} verwendet und das Ergebnis von diesen Tieren mit meinem anderen Versuchsmaterial verglichen,

Befund nach 1 Tag. Im allgemeinen war das Knochenmark hyperämisch, die Blutgefäße stark erweitert und mit Blutkörperchen gefüllt. Die Hyperämie war nahe der Knorpelknochengrenze besonders stark, und es kamen längs der Kapillaren viele Leukozyten zum Vorschein. Aber sonst war das Knochenmark im allgemeinen nicht stark verändert. Diese Veränderungen waren in der Diaphyse, vor allem in deren epiphysärem Ende, stärker sichtbar als in der Epiphyse, dagegen ist zwischen Femur und Tibia nicht viel Unterschied wahrzunehmen gewesen.

Befund nach 2 Tagen. Bemerkenswert ist auch hier Hyperämie, ferner, daß die Leukozyteninfiltration schon stark und verbreitet ist, und daß hier und da lokale Ödeme auftreten. In den Markräumen kommen viele eosinophile Zellen vor. In einem von drei Fällen fand ich in der Diaphyse die Leukozyten ziemlich herdweise zusammengestellt. In vielen Markriesenzellen erscheinen Kernteilungsfiguren.

Befund nach 3 Tagen. Jetzt und während der folgenden Krankheitszeit war die Hyperämie hochgradig, und ich konnte eine weitverzweigte Gewebsblutung feststellen (s. Taf. IV, Fig. 2), die aber in der Diaphyse stärker hervortrat. Das Markgewebe hatte im übrigen schon ein sehr zellreiches Aussehen infolge von Vermehrung seiner Elemente (Myelozyten, Markriesenzellen, Leukozyten); besonders waren eosinophile Zellen in sehr großer Anzahl vorhanden und zwar sehr viele mono- und polynukleäre Leukozyten. An der Knorpelknochengrenze bemerkt man, wie dies auch Koch beschrieben hat, vereinzelte angebrochene Knochenkapseln, und dort waren bereits Leukozyten eingedrungen.

Befund nach 4 Tagen. Nun waren bereits mehrere Knorpelkapseln an der Knorpelknochengrenze eröffnet und abgeschmolzen, und

es waren wieder viele Leukozyten und Myelozyten eingedrungen. Hauptsächlich in der Umgebung der Knochenbalken und nahe der Knorpelknochengrenze befanden sich viele vermehrte Markzellen. Ferner waren bemerkenswert die angeschwollenen Kapillaren nächst der Knorpelknochengrenze und die Markriesenzellen mit Vakuolen, grobspongiösen Kernen und das Ödem im Markgewebe, woselbst sich viel geronnenes Fibrin zeigte.

Befund nach 5 Tagen. Die oben beschriebenen Veränderungen waren nach und nach immer intensiver geworden; besonders im Markgewebe traten viele Markriesenzellen auf, die teils mit blasenförmigen, teils mit ringförmigen, hufeisenförmigen, kornförmigen und ganz unregelmäßigen Kernen gefüllt waren (s. Taf. IV, Fig. 3). Die Knorpelknochengrenze war sehr unregelmäßig eingeschmolzen, eine stark in die Augen fallende Veränderung (s. Taf. IV, Fig. 4).

Befund nach 6 Tagen. Die Veränderungen zeigten keine besonderen Unterschiede.

Befund nach 7 Tagen. Die Veränderung an der Knorpelknochengrenze, die sich zusehends verschmälerte, hatte nun ihren Höhepunkt erreicht, und zwar wies die letztere zu der schon vorhandenen Unregelmäßigkeit manchmal große Einbuchtungen auf, wo sich außer anderen Markzellen besonders viel Leukozyten ansammelten (s. Taf. V, Fig. 5). Es ist noch zu erwähnen, daß Markriesenzellen mit Kernteilungsfiguren auftraten, und daß diese sich manchmal in großer Anzahl an einer Stelle beisammen fanden (s. Taf. V, Figg. 6 u. 7).

Befund nach 9 Tagen. Vom 7. bis 9. Tage zeigt sich keine besondere Veränderung, nur die Erweiterung und Anschwellung der Blutgefäße ist zurückgegangen.

Befund nach 12 Tagen. In dieser Zeit kann man besonders viel eosinophile Zellen und Myelozyten finden.

Befund nach 15 bis 18 Tagen. Die Markzellen häufen sich an der abgeschmolzenen Knorpelknochengrenze und dringen tief in dieselbe hinein. In diesen Zellen kann man besonders viel mononukleäre Knochenmarkszellen finden. Bisher war die Grenze zwischen Knorpelgewebe und Markgewebe undeutlich, aber durch obige Erscheinung wurden beide Gewebe sehr scharf abgegrenzt. Im anderen Markgewebe kann man noch leichte Ödeme sehen.

Befund nach 21 Tagen. Das abgeschmolzene Knorpelgewebe ist bereits im Begriff, sich neu zu bilden (s. Taf. V, Fig. 8). Der Zellkörper dieser neugebildeten Knorpelzellen ist groß aber nicht gleichmäßig, und sie stehen zwischen den Resten des alten Grundgewebes unregelmäßig und miteinander zusammenhängend verstreut. Das Markgewebe, das sich am

Ende der Knorpelgewebe befindet, enthält nur wenig Leukozyten, dagegen viele Myelozyten. In diesem Teil sind die Kapillaren noch sehr stark mit Blut gefüllt und auch noch viele eosinophile Zellen und Markriesenzellen vorhanden. An der Grenze zwischen Knorpel- und Markgewebe zeigt sich starke Wucherung der Kapillarschlingen und Endothelzellen.

Befund nach 32 Tagen. Die Hyperämie ist nur wahrnehmbar bei den Kapillarblutgefäßen an der Grenze zwischen Knorpel- und Markgewebe. Hier kann man auch eine ansehnliche Wucherung der Endothelzellen beobachten. Der sonstige Befund zeigt keinen besonderen Unterschied von dem normalen Gewebe.

Befund nach 42 Tagen. Knorpelknochengrenze wieder ziemlich regelmäßig und etwas verbreitert. Blutfüllung der Kapillarblutgefäße und der Endothelzellen ist noch deutlich sichtbar, und es zeigen sich noch ziemlich viele Markriesenzellen, aber doch nicht übermäßig viel im Vergleich zum normalen Gewebe.

Es war bei meinen Fällen sehr schwer, mikroskopisch die Bakterien nachzuweisen, und nur bei sorgfältigem Suchen gelang es mir, hier und da eine geringe Anzahl derselben zu finden, da die Bakterien sehr verstreut lagen, alle in den Wandzellen zwischen dem Gewebe sich befanden, und zwar konnte ich sie fast bei allen Fällen nahe der Knorpelknochengrenze in der Diaphyse, nicht in der Epiphyse, entdecken. Die Formen der Bakterien waren sehr unregelmäßig, manchmal stäbchenförmig, und fanden sich sicher am 2. Tage nach der Infektion vor; an den Präparaten vom 3. und 4. Tage war der Befund unsicher. Material vom 5. Tage an war negativ geblieben.

Im Gegensatz zu Josef Koch, der bei den gleichen Tierversuchen stets in der Epiphyse kolossal viele Bakterien gefunden zu haben angibt, konnte ich bei meinen Fällen sehr selten in der Epiphyse, sondern hauptsächlich nur in der Diaphyse Bakterien nachweisen. Allerdings geht aus seiner Beschreibung und aus seinen Abbildungen hervor, daß es sich gleichfalls um das epiphysäre Ende der Diaphyse gehandelt haben muß. Dazu möchte ich noch bemerken, daß bei den Fällen Kochs die Bakterien die Neigung hatten, an der Stelle zu verbleiben, an welcher sie abgelagert waren, und sich daselbst zu vermehren, während bei meinen Fällen die Bakterien aufgelöst wurden, und somit keine Vermehrungsmöglichkeit vorhanden war. Diese Differenz dürfte sich sowohl daraus erklären, daß meine Tiere getötet und sofort fixiert wurden, während aus Kochs Beschreibung hervorzugehen scheint, daß seine Tiere der Infektion spontan erlagen, so daß Gelegenheit zur postmortalen Bakterienvermehrung gegeben war.

Bei einem Kaninchen, welches vom Ende der ersten Krankheitswoche an am linken hinteren Bein hinkte, fand ich, als ich dasselbe nach 6 Wochen sezierte, am Kniegelenk einen kleinen Abszeßherd, der sich, mikroskopisch untersucht, als halborganisierter, eitriger Entzündungsherd darstellte und in dem Zentralteil noch ziemlich viel involutionsförmige, z. B. stäbchenförmige Staphylokokken aufwies.

Epikrise.

Wie wir aber sehen, standen bei unseren Versuchen die Veränderungen des Knochenmarkes im Vordergrunde der Erscheinungen. Daß es im Gefolge von Infektionen überhaupt zu verschiedenen, zum Teil schweren Knochenmarksprozessen kommt, ist ja hinlänglich bekannt. Bei gewissen Krankheiten sind sogar diese Erscheinungen recht markant. So hat z. B. Chiari gefunden, daß es sich bei 17 Fällen von Variola 16 mal um „Entzündungsherde des Marks, kombiniert mit Nekrose“ handelte.

Fränkel teilt mit, daß er regelmäßig bei an Typhus Verstorbenen im Knochenmark Entzündungsprozesse mit fibrinhaltigen Herden nachweisen konnte. Zudem schreibt er über das vermehrte Auftreten von Riesenzellen im Mark und gehäufte Ansammlungen von kleinen mononukulären Leukozyten; ferner daß er Hämorrhagien, Pigmentanhäufungen, myelitische und nekrotische Herde gefunden habe.

Aus den Berichten Josef Kochs ersehen wir, daß infolge der durch die Bakterien entstehenden Hyperämie und Neubildung der Gefäßschlingen an den endostalen Kapillaren eine pathologische Markraumbildung erfolgt. Durch eine vermehrte Resorption des Knochengewebes werden die Bälkchen schmal und die Ossifikationslinie unregelmäßig. Nach der Beobachtung meiner Tierversuche machte sich die Hyperämie des Knochenmarkes gleich nach der Injektion bemerkbar, am dritten Tage war sie hochgradig und es kam da auch zu Gewebsblutungen. Schon am zweiten Krankheitstage waren Leukozyteninfiltrationen, Ödem, Vermehrung der eosinophilen Zellen deutlich wahrnehmbar, und erfolgte Vermehrung der Myelozyten und Markriesenzellen. Die so wichtige Gewebsschädigung der Knorpelknochengrenze zeigte sich bereits am dritten Krankheitstage als Folge und unter dem Andrängen des hyperplasierenden Markes, steigerte sich bis zum 7. Tage, wo sie ihren höchsten Grad erreichte, und dauerte noch eine Woche lang. Während dieser Krankheitswoche wurden die Knorpelkapseln zum Teil eingeschmolzen, jedoch nur bis zu einer bestimmten Grenze, beim Knochengewebe hingegen konnte ich keine hochgradigen derartigen Zerstörungen antreffen, weder auf den Knochenbalken nächst der Knorpelknochengrenze, noch beim anderen Knochengewebe, wohl aber eine mäßige

Erweiterung der Markräume. Schließlich erreichte die Erkrankung des Knochenmarkes in der ersten Krankheitswoche ihren Höhepunkt, dauerte noch eine Woche oder etwas länger und in der vierten bis fünften Woche erfolgten die Reparierungsvorgänge. Im allgemeinen war die Erkrankung hauptsächlich im Knochenmark ausgebreitet, wodurch wahrscheinlich die Beschädigung der Knorpelknochengrenze herbeigeführt worden war, während Knochen- und Periostgewebe viel geringgradigere Veränderungen erfahren hatten. Die beschriebenen Veränderungen erfordern zum Gelingen des Experimentes junge Kaninchen, wie sie auch Koch verwendet hat, und wie ich mich selbst überzeugt habe. Einmal hatte ich Gelegenheit, ein altes Kaninchen (Gewicht 2340 ^{grm}), welches 18 Tage nach dem Injizieren getötet worden war, zu untersuchen, wobei ich natürlich in der Knorpelknochengrenze von Femur und Tibia keine Knorpelgewebe mehr entdecken konnte, und auch das Knochenmark hatte die Gestalt von sogenanntem Fettmark. Bei diesem Fall war auch nur im Markgewebe die Leukozyteninfiltration, sonst aber im Periost-Osteogewebe keine bemerkbare Veränderung nachzuweisen.

Es geht also für mich aus meinen Versuchen hervor, daß die Blutinfektion durch Bakterien zunächst nicht von einer Knorpelknochenerkrankung, sondern von einer solchen des Knochenmarkes gefolgt ist und erst diese ruft unter gegebenen Verhältnissen weitere Veränderungen am Knorpelknochengewebe hervor. Diese charakterisieren sich zunächst als Abbau, der dann von einem neuerlichen Aufbau, jedoch mit geänderter Architektur gefolgt ist. Es verdient nun zweifelsohne volle Würdigung, daß Josef Koch durch die Bekanntgabe seiner Ergebnisse bei seinen Experimenten mit jungen Tieren unsere Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt hat, daß durch das Injizieren von verschiedenen pathogenen Mikroorganismen im Knochensystem die oben beschriebenen Veränderungen eintreten können.

Die Vermutung Josef Kochs jedoch, daß die menschliche Rachitis durch solche Erkrankungsvorgänge, besonders durch Einwirkung von Bakterien hervorgerufen wird, ist noch keineswegs überzeugend dargetan und bestätigte sich auch bei meinen Tierversuchen nicht, und ich kann jetzt das Verhältnis des Zusammenhanges betreffs der Entstehung der menschlichen Rachitis gleichfalls noch nicht erklären. Immerhin bestehen aber in den gewonnenen Präparaten deutliche Anklänge an dieselbe. Es war für mich von sehr großem Interesse, zu beobachten, daß, wenn ich nur einmal Bakterien mit ihrem produzierten Gift in die Blutbahn eindringen ließ, dieselben nach dem mikroskopischen Befund nach nicht langer Zeit schon aufgelöst waren und aus der Zirkulation verschwunden. Trotzdem war durch diese einmalige Einwirkung im Knochensystem der jungen



Kaninchen unter dem Einfluß der Knochenmarksveränderung eine deutliche Erkrankung vor sich gegangen, und diese Erkrankung war von ziemlich langer Dauer. Von diesen Befunden komme ich zu folgender Frage: Ist die Schädigung des Knochenbaues wirklich nur eine vorübergehende, wie die Einwirkung des Bakteriengiftes, beziehungsweise welche Veränderungen des Knochensystems hätte bei jungen Tieren eine Schädigung von längerer Dauer, eventuell durch wiederholte Bakterieninjektion, zur Folge?

Zum Schluß möchte ich noch der angenehmen Pflicht genügen, sowohl meinem hochverehrten Chef, Hrn. Prof. Dr. Kretz, für gütige Überlassung des Themas, als auch Hrn. Dozent Dr. Helly für die liebenswürdigen Anregungen zur Arbeit und gütige Anleitung bei derselben meinen allerverbindlichsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Chiari, Osteomyelitis variolosa. Zieglers *Beiträge*. Bd. XIII.

2. Quinke, Über Spondylitis infectiosa. *Diese Zeitschrift*. Bd. XI.

3. Klemm, Knochenerkrankungen bei Typhus. *Archiv für klin. Chirurgie*. Bd. XLVI.

4. Busch, Über das Vorkommen von Typhusbazillen im Knochenmark. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXVIII.

5. E. Fränkel, Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders der Wirbel bei Abdominaltyphus. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*. 1903. Bd. XI.

6. Derselbe, Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders Wirbel und Rippen, bei akuten Infektionskrankheiten. *Ebenda*. 1903. Bd. XI.

7. J. Koch, Untersuchungen über die Lokalisation der Bakterien, das Verhalten des Knochenmarkes und die Veränderungen der Knochen, insbesondere der Epiphysen bei Infektionskrankheiten. *Diese Zeitschrift*. 1911. Bd. LXIX.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. IV u. V.)

Tafel IV.

Fig. 1. Femur eines gesunden Kaninchens (1040 ^{grm}). Die Knorpelknochengrenze ist ganz regelmäßig. Vergr. 38 : 1.

Fig. 2. Tibia am 3. Krankheitstage. Es sind hochgradig erweiterte Blutgefäße und Gewebsblutungen im Markgewebe nahe dem Knochengewebe zu sehen. Vergr. 38 : 1.

Fig. 3. Knorpelknochengrenze von Femur am 5. Krankheitstage; bemerkenswert sind die ziemlich angebrochenen Grenzen des Knorpelgewebes. Vergr. 40 : 1.

Fig. 4. Dasselbe wie Fig. 3. Starke Vergr. 103 : 1.

Tafel V.

Fig. 5. Knorpelknochengrenze von Femur am 7. Krankheitstage. Es ist die stark abgeschmolzene Knorpelknochengrenze, welche manchmal Einbuchtungen aufweist, zu beachten. Hier Eindringen der neugebildeten vermehrten Markräume. Knochenbalken und Knochengewebe sind von dem Markgewebe stark abgegrenzt. Ferner ist zellreiches Markgewebe zu sehen. Vergr. 40 : 1.

Fig. 6. Dasselbe wie Fig. 5. Ein Teil der Knorpelknochengrenze in starker Vergrößerung: 103 : 1.

Fig. 7. Knochenmark von Femur am 7. Krankheitstage, vermehrte Knochenmarkzellen, besonders zahlreiche Markriesenzellen. Vergr. 200 : 1.

Fig. 8. Ein Teil der Knorpelknochengrenze von Femur am 21. Krankheitstage. Es sind die in Unordnung stehenden, manchmal sehr großen Knorpelzellen beachtenswert. An der Grenze zwischen Knorpel- und Markgewebe Wucherung der Kapillarschlingen und Endothelzellen. Vergr. 200 : 1.



[Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M.]
(Direktor: Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Über die Abspaltung des Anaphylatoxins aus Meningokokken.

Von

Stabsarzt Dr. **K. E. Boehncke,**
Mitglied des Instituts.

Bekanntlich zeigen sich die verschiedenen Kokkenarten zur Darstellung des Anaphylatoxins in vitro sehr verschieden geeignet. Während die Abspaltung des Giftes aus Pneumokokken (Neufeld und Dold) und besonders Staphylokokken (Friedberger und Szymanowski) sehr gut gelingt, ließ sich anfangs eine Anaphylatoxinbildung aus Streptokokken nach den Angaben von P. Th. Müller und Aronson überhaupt nicht erreichen. In weiteren Versuchen gelang ersterem die Abspaltung zwar bei Verwendung sehr großer Antigenmengen, doch hatten die verursachten anaphylaktischen Symptome stets mehr subakuten Charakter. Auch Dold und Aoki stießen bei der Anaphylatoxindarstellung aus Streptokokken auf erhebliche Schwierigkeiten.[1] Dieses verschiedene Verhalten verschiedener Kokkenarten legte es nahe, die Verhältnisse bei einer anderen Kokkenart, nämlich den Meningokokken, eingehender zu untersuchen. Zunächst wurden Versuche angestellt mit frischen Kulturen.

Tabelle I.

Zur Verwendung gelangten 24stündige, gut bewachsene Schrägagarkulturen (Stamm E.), als deren Trockengewicht übereinstimmend $3 \cdot 0^{mg}$ festgestellt wurde. Es wurden 2, bzw. 1, bzw. $^1/_2$ Schrägagarkultur mit

[1] Dold und Aoki gelang es nach einer neueren Mitteilung bei längerer Digerierung (4 Stunden) vorzugsweise mit bestimmten, besonders stark hämolysierenden Streptokokkenstämmen ein akut tötendes Gift in vitro darzustellen. (*Zeitschrift für Immunitätsforschung usw.* 1912. Bd. XIII. Hft. 2.)



je 6 ccm frischen, steril entnommenen Meerschweinchenserums $1^1/_2$ Stunden bei 37° digeriert, danach scharf abzentrifugiert und von dem Abguß i. c. fallende Mengen Meerschweinchen injiziert. Innerhalb ein und derselben Versuchsreihe wurde stets dieselbe Komplementserummischung benutzt.

Nr.	Gewicht i. grm	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
1	220	1 Schrägkult. (0·003 grm Trockengewicht)	3·0	Sofort starke anaphylaktische Krämpfe, Sprünge, Seitenlage, fast agonal, allmählich Erholung.	davon.
2	220	$^1/_2$ Schrägkult. (0·0015 grm)	3·0	Nach kurzer Pause schwerster typisch-anaphylaktischer Anfall.	† 5 Minuten.
3	220	$^1/_3$ Schrägkult. (0·001 grm)	2·0	Lebhafte Unruhe, dann schwer krank, mit gesträubtem Haar. Forcierte Atmung.	† 12 Stunden.
4	220	$^1/_4$ Schrägkult. (0·00075 grm)	3·0	Nach $1^1/_2$ Minuten schwerer anaphylaktischer Anfall. Erholung.	desgl.

Wie aus den Versuchsreihen hervorgeht, gelingt die Anaphylatoxindarstellung aus frischen Meningokokkenkulturen unschwer. Da die 48-stündigen Kulturen gegenüber den 24 stündigen relativ weit größere Kulturmassen lieferten, so wurden zu einem weiteren Versuche 48stündige, bei 37° gewachsene Schrägagarkulturen benutzt. Die Versuchsanordnung blieb sonst die gleiche wie im 1. Versuche. Als Trockengewicht einer gut bewachsenen 48 stündigen Schrägagarkultur ergab sich nach vergleichenden Wägungen ziemlich einheitlich 5 mg.

Tabelle II.

Nr.	Gewicht i. grm	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
1	220	1 Schrägkult. (0·005 grm)	3·0	Fast sofort schwerster anaphylaktischer Anfall.	† 4 Minuten.
2	220	$^2/_3$ Schrägkult. (0·0033 grm)	2·0	Nach kurzer Pause schwerer anaphylaktischer Anfall, allmählich Erholung. Erneuter schwerer Anfall. Schwer krank.	† 12 Stunden.
3	200	$^1/_3$ Schrägkult. (0·0017 grm)	1·0	Fast momentan schwerster anaphylaktischer Anfall.	† $2^1/_2$ Minuten.
4	200	$^1/_3$ Schrägkult. (0·0017 grm)	2·0	Sofort schwerster typischer Anfall.	† 4 Minuten.
8	200	$^1/_6$ Schrägkult (0·0008 grm)	2·0	Nach kurzer Pause schwerer anaphylakt. Anfall, Erholung.	davon.



Wie aus der Tabelle II hervorgeht, zeigen sich 48stündige Kulturen mindestens ebenso zur Darstellung des Anaphylatoxins geeignet wie 24-stündige. Interessant erscheint es, daß es auch mit der kleinen Injektionsmenge von 1 ccm bei Verwendung einer relativ geringen Antigendosis noch gelang, den akuten Tod des Versuchstieres herbeizuführen. Diese sehr günstigen Versuchsresultate wurden bei weitem nicht erreicht, als in einigen weiteren Versuchen an Stelle der bisher benutzten mittelweiten Injektionskanülen (Nr. 15) enge Kanülen (Nr. 18) benutzt wurden, bei denen weniger ein Einspritzen als nur mehr ein Einträufeln der Injektionsflüssigkeit möglich war. Bei genau derselben Versuchsanordnung mit 24 bzw. 48stündigen Schrägkulturen gelang es niemals, den akuten Tod des Versuchstieres herbeizuführen. Ja selbst anaphylaktische Anfälle wurden unter 15 Tieren nur zweimal ausgelöst. Daraus und aus den oben angeführten Resultaten dürfte es sich ergeben, daß wohl weniger das Injektionsquantum als vielmehr die Schnelligkeit der Injektion zur Auslösung des anaphylaktischen Shocks von Wichtigkeit ist.

Bei den meisten bisher zur Anaphylatoxindarstellung benutzten Bakterienarten konnten die verschiedenen Autoren übereinstimmend feststellen, daß ein Kochen des Bakterienmaterials dieses zur Abspaltung des Giftes in vitro nicht nur nicht ungeeignet, sondern bisweilen ganz besonders geeignet machte, ja daß z. B. bei Vibrio Metschnikoff eine sichere Anaphylatoxinabspaltung nur in gekochtem Zustande gelingt (Friedberger und Goldschmid, Ritz und Sachs). Es wurde daher der in Tabelle II angeführte Versuch mit gekochtem Bakterienmaterial (20 Minuten im Wasserbad bei 100°) wiederholt.

Tabelle III.

Nr.	Gewicht i. grm	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
1	200	1 Schrägkultur	3·0	Heftiges Putzen. Danach schwerer anaphylakt. Anfall. Baldige Erholung.	davon.
2	220	$^2/_3$ „	2·0	Nach kurzer Pause mittelschwerer, typischer Anfall. Nach 4 Minuten Erholung.	† 12 Stunden.
4	200	$^1/_3$ „	2·0	Wie vorstehend.	davon.
9	200	$^1/_6$ „	2·0	Leichter Anfall von kurzer Dauer. Erholung.	davon.

Da es somit nicht gelungen war, mit gekochtem Kulturmaterial den Tod im anaphylaktischen Shok zu verursachen, so wurde ein weiterer Parallelversuch unter Erhöhung der Antigendosis vorgenommen.



Tabelle IV.

Von gleichmäßigen, gut gewachsenen 48stündigen Meningokokken-Schrägkulturen werden 6 frische bzw. 6 gekochte (20 Minuten im Wasserbad bei 100°) Kulturen mit je 6 ccm frischem Meerschweinchenserum $1^1/_2$ Stunden bei 37° digeriert. Nach Zentrifugierung werden fallende Mengen des Abgusses intravenös (V. femoralis) injiziert.

Nr.	Gewicht i. grm	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
1	180	3 Schrägkult. frisch	3·0	Sofort sehr schwerer anaphylakt. Anfall.	† 7 Minuten.
6	200	3 Schrägkult. gekocht	3·0	Nach kurzer Pause schwerer anaphylakt. Anfall. Schnelle Erholung.	davon.
3	180	2 Schrägkult. frisch	2·0	Fast momentan schwerster typischer Anfall.	† 12 Minuten.
7	180	2 Schrägkult. gekocht	2·0	Nach 2 Minuten langer Pause sehr schwerer anaphylakt. Anfall. Erholung.	davon.
4	200	1 Schrägkult. frisch	1·0	Fast momentan schwerer anaphylaktischer Anfall, Tier fast agonal, nach geringer Erholung schwer krank.	† 3 Stunden.
8	200	1 Schrägkult. gekocht	1·0	Sofort starke Unruhe, dann sehr schwerer anaphylaktischer Anfall. Baldige Erholung.	davon.

Auch hier fällt sofort der Unterschied im Ausgang des Versuches in die Augen. Während alle drei mit frischer Kultur injizierten Meerschweinchen akut bzw. einmal in wenigen Stunden eingingen, kamen die drei mit gekochter Meningokokkenkultur injizierten Tiere sämtlich davon. Im Symptomenkomplex aber ist ein Unterschied zwischen den mit frischer oder gekochter Kultur behandelten Tieren nicht bemerkbar. Es scheint danach der Schluß gerechtfertigt, daß bei den Meningokokken zur Anaphylatoxinbildung frische Kulturen sich besser eignen als gekochte. Noch deutlicher trat der Unterschied hervor in einem weiteren mit 4tägiger Meningokokkenkultur angestellten Versuch.

Tabelle V.

Versuchsanordnung — bei Benutzung von 4tägigen Meningokokken-Schrägkulturen — wie im vorstehenden Versuch.



Nr.	Gewicht i. grm	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
1	220	3 Schrägkult. frisch	3	Sofort sehr schwerer typischer Anfall.	† 7 Minuten.
5	220	3 Schrägkult. gekocht	3	Ohne Reaktion.	davon.
2	200	2 Schrägkult. frisch	2	Forcierte Atmung, schwer krank.	† $1^1/_2$ Stdn.
6	200	2 Schrägkult. gekocht	2	Ohne Reaktion.	davon.
3	200	1 Schrägkult. frisch	1	Zuerst munter, dann kurzer, leichter, anaphyl. Anfall, Erholung.	davon.
7	200	1 Schrägkult. gekocht	1	Ohne Reaktion.	davon.

Es scheinen danach ältere Kulturen sich überhaupt nicht mehr so gut zur Darstellung des Anaphylatoxins zu eignen, da auch mit der ungekochten Kultur nicht so gute Resultate wie früher erzielt wurden. Aus gekochten 4 tägigen Meningokokken gelang die Bildung des Giftes in vitro überhaupt nicht.

Weitere Versuche betreffen die Giftabspaltung aus mit Immunserum beladenen Meningokokken. Als Immunserum diente ein hochwertiges, aus den Höchster Farbwerken stammendes unkarbolisiertes Meningokokkenserum und zwar unverdünnt bzw. in der Verdünnung 1:10 bzw. 1:100 (s. u.). Die damit im Eisschrank 24 Stunden beladenen Meningokokken wurden nach der Sensibilisierung abzentrifugiert und gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung zur Entfernung der letzten Reste von Serum gewaschen. Sodann erfolgte der Zusatz des Komplements, das in den einzelnen Versuchsreihen stets von derselben Komplementserummischung stammte. Im ersten Versuch wurden je 3, im zweiten je 4 ccm frisches Serum zugesetzt.

Als Versuchstiere dienten beide Male Meerschweinchen von 200 bis 220 grm Gewicht, als Antigen 48 stündige Meningokokkenschrägkulturen.

Tabelle VI.

Kulturmenge	Immunserum in ccm	Komplementmenge in ccm	Injektionsmenge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
2 Schrägkulturen	2	3	2·5	$1^1/_2$ Min. nach der Injektion sehr schwerer anaphylakt. Anfall.	† 7 Min.
1 Schrägkultur	„	3	2·5	Nach kurzer Pause schwerer anaphylakt. Anfall.	† 8 Min.



Tabelle VI. (Fortsetzung.)

Kulturmenge	Immunserum in ccm	Komplementmenge in ccm	Injektionsmenge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
2 Schrägkulturen	2 ccm $^1/_{10}$ I.S.E.	3	2·5	Starkes Putzen, sonst keine Reaktion.	davon.
1 Schrägkultur	"	3	2·5	Ohne Reaktion.	davon.
2 Schrägkulturen	—	3	2·5	Sofort schwerer anaphylakt. Anfall, nach 3 Minuten Erholung, später schwer krank.	† 2 Stdn.
1 Schrägkultur	—	3	2·5	Fast momentan schwerer anaphylakt. Anfall.	† 6 Min.

Nach diesem Versuch konnte man annehmen, daß bei den Meningokokken im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien ein Überschuß von Immunserum für die Giftbildung direkt förderlich ist, eine Annahme, die, wie der nächste Versuch zeigen sollte, aber nur mit großer Einschränkung zu Recht bestehen könnte.

Tabelle VII.

Kulturmenge	Immunserum in ccm	Komplementmenge in ccm	Injektionsmenge des Abgusses in ccm	Symptome	Ausgang
2 Schrägkulturen	2	4	3	Fast momentan schwerer anaphylakt. Anfall.	† 3 Min.
2 "	2 ccm $^1/_{10}$ I.S.E.	4	3	Zuerst munter, nach $^1/_2$ Min. schwerer Anfall.	† 4 Min.
2 "	2 ccm $^1/_{100}$ I.S.E.	4	3	Kurz dauernder, leichter, anaphyl. Anfall, Temperatursturz 35·5°. Erholung.	davon.
2 "	—	4	3	Fast momentan schwerster anaphylakt. Anfall.	† 3 Min.

Man kann danach wohl sagen, daß jedenfalls ein Überschuß von Immunserum für die Anaphylatoxinbildung bei Meningokokken nicht ungünstig ist. Andererseits ist natürlich die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß trotz gründlichen Waschens noch Pferdeserumreste an der relativ großen Bakterienoberfläche hafteten, und daß zur Abspaltung des Giftes die stärkeren Konzentrationen des Pferdeserums entsprechend mitgewirkt hätten.

Weitere Versuche bezweckten, den Einfluß des Peptongehaltes des Nährbodens auf die Giftabspaltung in vitro zu untersuchen.



Besredka und Ströbel hatten mitgeteilt, daß sie dasselbe giftige Produkt wie aus Bakterien auch erhalten konnten, wenn sterile Agarröhrchen mit Komplement digeriert wurden. Auf Grund ihrer Versuchsresultate glaubten sie, das im Nährboden enthaltene Pepton als Grundlage für das Gift ansehen zu müssen, das sie deshalb als Peptotoxin bezeichneten. Bei ihren Versuchen hatten sie als Antigen Typhus- und Diphtheriebakterien sowie Meningokokken benutzt. Tatsächlich schien der Ausfall unserer ersten Versuche die Ergebnisse der französischen Autoren zu bestätigen. Wir bedienten uns dabei einmal eines 2 prozentigen Peptonagars und als peptonfreien Nährbodens des erstarrten Löfflerschen Blutserums. Während im ersteren Falle mit 1 bzw. 0·5 Schrägkultur bei 3^{ccm} Injektionsmenge typische anaphylaktische Anfälle und der Tod der Versuchstiere in wenigen Minuten bzw. wenigen Stunden erzielt wurden, blieben die mit dem Abguß von der entsprechenden Menge Löfflerkultur injizierten Tiere frei von allen Erscheinungen. Auch ein weiterer Versuch, bei dem als Nährboden peptonfreier bzw. peptonhaltiger Agar diente, zeigte noch ganz deutliche Unterschiede. Es wurde in diesem Versuche das gewaschene Zentrifugat von zwei Meningokokkenschrägkulturen auf a) 2 prozentigem Peptonagar, b) peptonfreiem Agar mit je 7^{ccm} frischem, sterilem Meerschweinchenserum $1^1/_2$ Stunden bei 37° digeriert und der Abguß nach scharfem Abzentrifugieren Meerschweinchen von 200^{grm} intravenös injiziert:

a) 3·5^{ccm}: Schwerster anaphylakt. Anfall, † 5 Minuten.
   3·0 „ : Nach kurzer Pause typischer Anfall, † 12 Stunden.
b) 3·5^{ccm}: Außer einige Minuten währender schlechter Atmung keine Erscheinungen.
   3·0 „ : Wie vorstehend.

Zur Kontrolle wurde nun in einem weiteren Versuche der von verschiedenen Autoren (Friedberger, Ritz und Sachs) als sehr geeignet zur Anaphylatoxinbildung bezeichnete Bacillus prodigiosus auf sein Verhalten auf peptonhaltigem und peptonfreiem Nährboden geprüft.

Tabelle VIII.

Je eine 24stündige Prodigiosusschrägkultur von 5- bzw. 2 prozentigem Peptonagar und desgleichen von peptonfreiem Agar wurde mit Kochsalzlösung abgeschwemmt, zentrifugiert, und der Bodensatz mit je 6^{ccm} frischen Meerschweinchenserums $1^1/_2$ Stunden bei 37° digeriert. Vom Abguß wurden 2·5 bzw. 1·5^{ccm} Meerschweinchen von 200^{grm} intravenös injiziert.

Nährboden	Injizierte Menge des Abgusses	Symptome	Ausgang
5 prozentiger Peptonagar	2·5 ccm	Nach 1/2 Minute schwerster anaphylakt. Anfall.	† 4 1/2 Min.
desgl.	1·5 „	Nach kurzer Pause sehr schwerer anaphylaktischer Anfall, baldige Erholung.	davon.
2 prozentiger Peptonagar	2·5 „	Nach 1 Minute schwerster anaphylakt. Anfall.	† 6 Minuten.
desgl.	1·5 „	Leichte Krankheitserscheinungen.	davon.
Peptonfreier Agar	2·5 „	Fast momentan schwerster anaphylakt. Anfall	† 4 1/2 Min.
desgl.	1·5 „	Nach kurz. Pause schwerer anaphyl. Anfall.	† 5 Minuten.

Wie der Versuch lehrt, erfolgt beim Bacillus prodigiosus jedenfalls die Anaphylatoxinbildung unabhängig von dem Peptongehalt des Nährbodens.[1] Wie der nächste Versuch zeigt, gelang es bei Verwendung genau quantitativer Verhältnisse dasselbe für die Meningokokken zu beweisen.

Tabelle IX.

6 Meningokokkenschrägkulturen von 2 prozentigem Peptonagar wurden mit insgesamt 24 ccm steriler Kochsalzlösung abgeschwemmt, gut durchgeschüttelt und von der Aufschwemmung in Zentrifugengläschen 8 bzw. 6 bzw. 4 bzw. 2 ccm abgeteilt. Nach scharfem Zentrifugieren wurde der Rückstand jeden Röhrchens mit 5 ccm Meerschweinchenserums 1 1/2 Stunden bei 37° digeriert, danach scharf zentrifugiert und vom Abguß je 4 ccm Meerschweinchen von 200 bis 220 grm intravenös injiziert. In genau der gleichen Weise wurden sechs auf peptonfreiem Agar gewachsene Meningokokkenschrägkulturen behandelt.

Nährboden	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses	Symptome	Ausgang
2 prozentiger Peptonagar	2 Schrägkulturen	4 ccm	Fast momentan schwerster anaphylakt. Anfall	† 3 Minuten.
Peptonfreier Agar	desgl.	4 „	desgl.	† 3 1/2 „

[1] Nach Abschluß dieser Versuche erschien eine Veröffentlichung von A. Lurà, der im Friedbergerschen Laboratorium die Versuche von Besredka u. Ströbel nachprüfte. Lurà benutzte ebenfalls B. prodigiosus und außerdem Typhusbakterien. Auch er zeigte, daß die Anaphylatoxinabspaltung aus Kulturen, die auf peptonfreiem Nährboden gewachsen waren, gelingt. (*Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Bd. XII. Hft. 6.)



Tabelle IX. (Fortsetzung.)

Nährboden	Kulturmenge	Injizierte Menge des Abgusses	Symptome	Ausgang
2 prozentiger Peptonagar	1½ Schrägkultur	4 ccm	Leichte Krankheitserscheinungen, bald schwer krank.	† 3 Stunden.
Peptonfreier Agar	desgl.	4 „	Leichte Krankheitserscheinungen.	davon.
2 prozentiger Peptonagar	1 Schrägkultur	4 „	desgl.	davon.
Peptonfreier Agar	desgl.	4 „	desgl.	davon.
2 prozentiger Peptonagar	½ Schrägkultur	4 „	Nach kurzer Pause sehr schwerer anaphylakt. Anfall. Bald Erholung.	davon.
Peptonfreier Agar	desgl.	4 „	Schwerer typischer Anfall.	† 6 Minuten.

Aus dem Versuche dürfte einwandfrei hervorgehen, daß auch aus Meningokokken, die auf peptonfreiem Agar gewachsen sind, die Abspaltung des Anaphylatoxins gelingt, danach die Anaphylatoxinbildung aus Bakterien nicht durch das Pepton des Nährbodens bedingt sein kann, und somit der von den französischen Autoren für das Anaphylatoxin gewählte Ausdruck „Peptotoxin"[1] den tatsächlichen Verhältnissen nicht entspricht.

Nach den Angaben von Dold bedarf es zur Anaphylatoxinbildung keineswegs der Verwendung von Bakterien als korpuskulärer Elemente, sondern es gelingt die Giftbildung auch mit Extraktstoffen der Bakterien.

Neufeld und Dold hatten eine solche Giftabspaltung aus Typhus- und Prodigiosusbazillenextrakten mehrfach nachweisen können. Es wurde daher schließlich auch in einigen Versuchen die Frage der Anaphylatoxinabspaltung aus Meningokokkenextrakten untersucht. Bei der Herstellung des Meningokokkenextraktes wurde ziemlich entsprechend den Angaben von Dold so verfahren, daß fünf Meningokokkenschrägkulturen mit 5 ccm steriler physiolog. Kochsalzlösung abgeschwemmt, danach 2 Stunden im Schüttelapparat extrahiert, 20 Stunden im Eisschrank aufbewahrt, scharf zentrifugiert und durch sterile Asbestfilter keimfrei filtriert wurden.

[1] In anderen Versuchen gelang die Abspaltung des Anaphylatoxins auch aus Prodigiosusbazillen, die auf einem völlig eiweißfreien Nährmedium (einer Kombination des Fraenkel-Uschinskischen und Proskauerschen Asparaginnährbodens) gezüchtet waren.



Tabelle X.

Doppelte Versuchsreihe mit Kulturextrakten von peptonhaltigem und peptonfreiem Nähragar. 1 bzw. $1\frac{1}{2}$ ccm des jeweiligen Extraktes mit je 3 ccm frischen Meerschweinchenserums $1\frac{1}{2}$ Stunden bei 37° digeriert; danach Meerschweinchen von 200 bis 220 grm Gewicht intravenös injiziert.

Kulturmedium	Menge des Meningokok.-Extraktes	Injektionsmenge des Abgusses	Symptome	Ausgang
2 prozentiger Peptonagar	1 ccm	4 ccm	Putzen u. Kauen, Tier schwer krank, allmähl. Erholung.	davon.
Peptonfreier Agar	1 „	4 „	Keine Krankheitserscheinungen.	davon.
2 prozentiger Peptonagar	$1\frac{1}{2}$ „	$4\frac{1}{2}$ „	Leichte Krankheitserschein., bald schwer krank.	† 6 Stunden.
Peptonfreier Agar	$1\frac{1}{2}$ „	$4\frac{1}{2}$ „	desgl.	† 8 „
2 prozentiger Peptonagar	—	3·5 ccm (inkl. 2 ccm phys. NaCl.-Lös.)	Zuerst munter, bald schwer krank.	† 5 „
Peptonfreier Agar	—	„	desgl.	† 12 „

Nachdem es somit nicht gelungen war, aus mit physiologischer Kochsalzlösung hergestelltem Meningokokkenextrakt ein akut unter Krämpfen tötendes und Lungenblähungen- und -starre erzeugendes Gift zu gewinnen, wurde den Angaben Dolds entsprechend zu einem weiteren Versuche der Meningokokkenextrakt so hergestellt, daß die Kulturen mit inaktiviertem Meerschweinchenserum extrahiert wurden. Die Versuchsanordnung war, abgesehen von der Änderung der Extraktflüssigkeit, im übrigen genau die gleiche wie im vorstehenden Versuch. Die vier Versuchstiere sowohl, wie die zwei Kontrolltiere zeigten, außer leichten vorübergehenden Krankheitserscheinungen, keine anaphylaktischen Symptome und waren sämtlich nach 48 Stunden vollständig munter.

Wie schon Neufeld und Dold erwähnen, bedarf es beim Arbeiten mit Bakterienextrakten zur Erzeugung der Vergiftungserscheinungen bisweilen gar nicht der Digerierung mit Serum. Allein durch die Extraktion mit physiol. Kochsalzlösung und nach meinen Erfahrungen ganz besonders mit dest. Wasser erhält man Bakterienextraktstoffe in so großer Menge, daß aus ihnen im Meerschweinchenkörper eine chronische bzw. subakute Vergiftung sich bildet. Ja bei Versuchen, die bei intravenöser Injektion von frischem Meningokokkenextrakt zum Zwecke der Serumwertbemessung vorgenommen wurden, traten bisweilen Erscheinungen auf, die scheinbar den typischen Symptomenkomplex der Anaphylaxie darboten. Beispielsweise bei



der intravenösen Injektion von 1 bzw. 1·5 ccm eines 10 tägigen, eingefroren konservierten Meningokokkenextraktes trat nach kürzester Pause (1 bis 2 Minuten) bei den Versuchstieren (Meerschweinchen von 220 grm) Unruhe, forcierte Atmung, Springkrämpfe und Seitenlage mit Atonie und akutem Tod in $3^1/_2$ bis 5 Minuten auf, also Erscheinungen, die als anaphylaktische Anfälle gedeutet werden konnten. Auffällig war dabei stets eine primäre Auftreibung des Bauches, außerdem aber fehlte bei der Sektion die für die Anaphylaxie typische Lungenblähung und -starre.

Zusammenfassend möchten wir nun auf Grund der geschilderten Versuchsergebnisse sagen:

1. Zur Abspaltung des Anaphylatoxins aus Meningokokken eignen sich ungekochte Kulturen besser als gekochte, junge besser als ältere.

2. Ein Überschuß von Immunserum zeigt sich bei Meningokokken für die Anaphylatoxinbildung nicht ungünstig.

3. Im Gegensatz zu Besredka und Ströbel[1] gelang die Anaphylatoxinabspaltung bei Meningokokken auch aus peptonfreien Kulturen.

4. Die Anaphylatoxinbildung gelang nicht aus Meningokokkenextrakten.

[1] Und in Übereinstimmung mit Lurà (s. vorher).



Experimentelle Studien über die Beziehungen der Glossina morsitans zur Schlafkrankheit.

Zweite Mitteilung.

Von

Dr. **M. Taute,**
Stabsarzt in der Kaiserl. Schutztruppe für Deutsch-Ostafrika,
kommandiert zur Schlafkrankheitsbekämpfung.

Die Schlafkrankheit experimentell durch Glossina morsitans zu übertragen, gelang mir, wie in Bd. LXIX dieser Zeitschrift mitgeteilt ist, am Tanganika. Diese Feststellung stand im Gegensatz zu früheren, am Viktoria-Nyanza in gleicher Weise von Kleine und mir ausgeführten Untersuchungen, die ein negatives Resultat ergeben hatten. Da es schwer fiel, die auffallende Differenz der Versuchsresultate lediglich als eine bloße Zufälligkeit zu betrachten, so mußte auf experimentellem Wege angestrebt werden, eine Erklärung dafür zu finden.

In erster Linie lag der Gedanke nahe, daß die Erreger der menschlichen Trypanosomiasis am Viktoriasee und am Tanganika verschieden sind, Bevor ich aber an die Entscheidung dieser Frage ging, wiederholte ich meine Übertragungsversuche noch einmal mit Stämmen aus verschiedenen Gegenden des Tanganika selbst, um die Identität der Erreger in dem ganzen Gebiet des langgestreckten Sees sicherzustellen.

Die Versuche wurden in der Zeit vom Juli 1911 bis Januar 1912 in Niansa am Tanganika ausgeführt. Es wurden 8 verschiedene Trypanosomenstämme benutzt, von denen die Stämme D, E, F, H, I, K Eingeborenen aus verschiedenen Gegenden des Landes Urundi (Nordtanganika) angehörten, während die Stämme C und G von Schiffern herrührten, die sich auch im belgischen Congo infiziert haben konnten. Unter den Patienten befanden sich Schwer-, Mittel- und Leichtkranke. Der Stamm F war atoxylfest.

Tabelle I.

Vers.-Nr.	Trypanosomen-stamm	Gesamtzahl der verwandten gezücht. Fliegen (Glossin. morsit.)	Jede Fliegenversuchsgruppe saugt nach 4tägiger Fütterung an kranken Menschen oder Affen separat an verschiedenen gesunden Affen in der Zeit vom:				Bemerkungen
			6.–10. Tag	11.–19. Tag	20.–30. Tag	31. u. weiteren Tagen	
1	D	250	Affe bleibt gesund	Affe bleibt gesund	Affe erkrankt	Affe erkrankt	Die Fliegen hatten die Trypanosomen durch Saugen am schlafkranken Menschen aufgenommen.
2	E	300	„	„	„	„	
3a	F	450	„	„	Affe bleibt gesund	Versuch aus äußeren Gründen abgebrochen.	
3b	F	350	„	„	Affe erkrankt	Affe erkrankt	Die Fliegen hatten die Trypanosomen von kranken Affen aufgenommen, die vor 10 bis 40 Tag. durch Injektion des Blutes oder Drüsensaftes v. schlafkrank. Menschen infiziert worden waren.
4	G	350	„	„	„	„	
5	H	300	„	„	„	„	
6	I	300	„	„	„	„	
7	C	250	„	„	„	„	
8	K	350	„	„	„	„	

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, daß 8 aus ganz verschiedenen Gegenden des Tanganikagebietes ausgewählte Trypanosomenstämme sich durch die Glossina morsitans übertragen ließen. Die Erreger der Krankheit am Tanganika scheinen also identisch zu sein.

Nachdem dies festgestellt war, ließ ich mir von Stabsarzt Dr. Breuer zwei Affen kommen, die mit dem Blute zweier Patienten des Schlafkrankenlagers Utegi (Viktoria-Nyanza) infiziert worden waren. Mit den Trypanosomen dieser Affen, den Stämmen V_1 und V_2 wurden alsbald am Tanganika Übertragungsversuche unter Verwendung von gezüchteten Glossinae morsitantes angestellt. (Siehe Tabelle II.)

Das Versuchsergebnis geht hieraus ohne weiteres hervor. Das Virus der Schlafkrankheit kann am Tanganika, gleichgültig ob es vom Viktoria-Nyanza oder aus dem Gebiete des Tanganika selbst stammt, durch Glossina morsitans experimentell übertragen werden.



Tabelle II.

Vers.-Nr.	Trypanosomen-stamm	Gesamtzahl der verwandten Glossinen	Jede Fliegenversuchsgruppe saugt nach 4 tägiger Fütterung am schlafkranken Affen separat an verschiedenen gesunden Affen in der Zeit vom:				
			6.—10. Tag	11.—15. Tag	16.—19. Tag	20.—25. Tag	26. und weiteren Tagen
9	V_1	600	Affe bleibt gesund	Affe bleibt gesund	Affe bleibt gesund	Affe erkrankt	Affe erkrankt
10	V_2	600	„	„	„	„	„
11	V_2	100	„	„	„	Affe bleibt gesund	Affe bleibt gesund
12	V_1	120	„	„	„	Affe erkrankt	Affe erkrankt

Nach dieser Feststellung scheint die von Bagshawe ausgesprochene Vermutung[1] an Berechtigung zu gewinnen, wonach besonders günstige klimatische Verhältnisse für die Entwicklung des Trypanosoma gambiense in der gewöhnlichen Tsetsefliege vorliegen müssen. Trotzdem bleibt aber die Möglichkeit bestehen, daß die Differenz des Ausfalls der Experimente am Tanganika und Viktoria-Nyanza durch ein Spiel des Zufalls bedingt ist. Aus diesem Grunde wiederholt Oberarzt W. Fischer nunmehr am Viktoriasee am selben Ort und zur selben Jahreszeit den früheren negativen Versuch.

Versuche zur Feststellung des Prozentsatzes der nach Fütterung mit Tr. gambiense-haltigem Blut infektiös werdenden Tsetsefliegen.

Wenn auch aus den bisherigen Versuchen hervorgeht, daß die experimentelle Übertragung des Trypanosoma gambiense durch Glossina morsitans durchaus nicht mehr als ein außergewöhnliches Ereignis aufzufassen ist, so schien es doch von Wichtigkeit, den ungefähren Prozentsatz der nach dem Saugen am schlafkranken Affen tatsächlich infektiös werdenden Fliegen zu ermitteln. Da mikroskopische Untersuchungen hierbei, wie an anderer Stelle ausgeführt, irreführen können, so mußte versucht werden, durch den Tierversuch Aufschluß zu erhalten. Um eine ganz genaue Beantwortung der gestellten Frage zu erhalten, müßte man eigentlich beispielsweise 300 Fliegen nach der Fütterung am kranken Affen einzeln etwa 2 Monate lang an 300 verschiedenen gesunden Versuchsaffen zum

[1] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1910. Nr. 18.



Saugen bringen und dann die Zahl der krank werdenden Affen feststellen. Das begegnet selbst in einem affenreichen Lande Schwierigkeiten. Immerhin konnten zwei Experimente mit einer beschränkten Zahl von Fliegen unter Verwendung einer im Verhältnis zu ihnen großen Anzahl von Affen ausgeführt werden.

Versuch 13. 100 gezüchtete Fliegen wurden zunächst 4 Tage lang am schlafkranken Affen (Trypanosomenstamm C) gefüttert, blieben hierauf 2 Tage ohne Blutnahrung und wurden dann 50 Tage lang in Gruppen von je 5 Fliegen an 20 verschiedenen gesunden Affen zum Saugen gebracht.

Von diesen 20 Affen erkrankten 4.

30 der bei dem Versuch verwandten Fliegen, die mindestens 20 Tage nach dem ersten Saugen am kranken Affen spontan eingegangen waren, wurden mikroskopisch untersucht; 7 von diesen enthielten Trypanosomen (23·3 Prozent).

Versuch 14. 100 gezüchtete Fliegen wurden zunächst 4 Tage lang am schlafkranken Affen (Trypanosomenstamm D) gefüttert, blieben hierauf 2 Tage ohne Blutnahrung und wurden dann $1^1/_2$ Monate lang in Gruppen von je 10 Fliegen an 10 verschiedenen gesunden Affen zum Saugen gebracht.

Von diesen 10 Affen erkrankte keiner.[1]

30 der bei dem Versuch verwandten Fliegen, die mindestens 20 Tage nach dem ersten Saugen am kranken Affen spontan eingegangen waren, wurden mikroskopisch untersucht; 3 von diesen enthielten Trypanosomen (10 Prozent).

Beitrag zur Biologie der Glossina morsitans.

Verhältniszahl der Geschlechter der Fliegen. In Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen Stuhlmanns[2] und denen von Kleine und Taute[3] wurde beobachtet, daß die Zahl der zur Welt kommenden weiblichen und männlichen Glossinen ungefähr die gleiche ist (die Weibchen befanden sich in einem geringfügigen, für irgend welche allgemeine Folgerungen nicht verwertbaren Überschuß).

Wie lange kann die Glossina morsitans hungern? Auf der Höhe der Trockenzeit wurden etwa 200 Glossinen, die von einem vor 2 Monaten begonnenen Übertragungsversuch übriggeblieben waren, ohne jegliche Nahrung gelassen. Von diesen Fliegen gingen drei Weibchen erst am 17. Hungertage ein.

---

[1] Daß der Stamm D trotzdem durch Glossina morsitans übertragen werden kann, geht aus Versuch 1 (Tabelle I) hervor.

[2] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1907. Bd. XXVI. Hft. 3.

[3] *Ebenda.* 1911. Bd. XXXI. Hft. 2.



Während der Regenzeit wurden etwa 200 Fliegen, die von einem vor etwa $2^1/_2$ Monaten begonnenen Übertragungsversuch übriggeblieben waren, ohne jegliche Nahrung gelassen. Von diesen Fliegen waren 8 Tage später nahezu sämtliche Männchen eingegangen, während am 17. Hungertage noch sieben Weibchen in leidlicher Verfassung am Leben waren. Die Beobachtung mußte aus äußeren Gründen abgebrochen werden.

In Anbetracht des großen Zeitraumes, welchen die Tsetsefliege in der Gefangenschaft ohne jegliche Nahrung zu verbringen vermag, ist es wahrscheinlich, daß sie es in der Natur noch länger aushält. Die bereits von Austen[1] und Kleine[2] festgestellte besondere Lebenszähigkeit gerade der weiblichen Glossinen ist für die Erhaltung der Art unter ungünstigen Bedingungen vielleicht von besonderer Wichtigkeit.

Nehmen Glossinen außer Blut auch andere Nahrung zu sich? An die Beantwortung dieser Frage muß mit großer Skepsis herangegangen werden, aber sie ist doch von solcher Wichtigkeit, daß sie nicht ganz vernachlässigt werden kann.

Nachdem Stuhlmann[3] und Degen[4] durch entsprechende Untersuchungen die Angelegenheit im negativen Sinne entschieden hatten, erschien vor kurzem die bestimmte Mitteilung[5], daß der britische Konsul in Laurenzo Marquez, Hr. R. C. F. Maugham, bei zwei Gelegenheiten Tsetsefliegen habe Pflanzensaft saugen sehen. Das gab mir Veranlassung zu folgendem Versuch:

Etwa 200 Tsetsefliegen, die vorher 2 Monate lang gelegentlich eines Übertragungsexperimentes täglich mit Blut gefüttert worden waren, wurden zunächst 5 Tage gänzlich ohne Nahrung gelassen. Von da an wurden in die einzelnen Fliegengläser kleine, zerschnittene Stückchen Mangofrucht gelegt. Ich selbst konnte im ganzen in drei Fällen beobachten, daß Glossinen ihren Rüssel bis an dessen zwiebelförmige basale Anschwellung hin tief in das Mark der Frucht versenkten und eine bis mehrere Minuten in dieser Stellung verharrten; ein eigentliches Saugen fand jedoch nicht statt. Eine der Fliegen wurde unmittelbar nach dieser Beobachtung getötet und seziert. Weder im Lumen des Rüssels noch im Oesophagus und den übrigen Darmabschnitten konnten die geringsten Spuren des wegen seiner gelben Farbe leicht zu erkennenden Mangosaftes gefunden werden.

[1] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1909. Bd. I. Nr. 12.
[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 30.
[3] A. a. O. [4] A. a. O.
[5] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1911. Bd. III. Nr. 25.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)

Über experimentell erzeugte Gelenkerkrankungen und Deformitäten.

Von

Prof. Dr. **Jos. Koch,**
Mitglied des Instituts.

In meinen „Untersuchungen über die Lokalisation der Bakterien, das Verhalten des Knochenmarkes und die Veränderungen der Knochen, insbesondere der Epiphysen bei Infektionskrankheiten, mit Bemerkungen zur Theorie der Rachitis“[1] habe ich gezeigt, daß während einer mit pathogenen Mikroorganismen hervorgerufenen Allgemeininfektion junger Kaninchen im Epiphysenmark eine besonders reichliche Ansiedelung und Vermehrung des betreffenden Erregers stattfindet, und daß die Knochen unter der Einwirkung dieser infektiösen Ursache, besonders an den Stellen, wo das physiologische Wachstum vor sich geht, pathologische Veränderungen erleiden können.

Ich habe ferner darauf aufmerksam gemacht, daß im Verlauf mancher Infektionskrankheiten des frühen Kindesalters verschiedene Arten von Bakterien in die Blutbahn geraten und an den Epiphysen sich vermehren können, ohne daß eine allgemeine Infektion fortbesteht.[2] Die Knorpelknochengrenze jugendlicher Individuen stellt also ebenfalls eine Prädilektionsstelle für die Ansiedelung von Bakterien dar, und da die Epiphysen derartiger Patienten häufig die ersten Anfänge der rachitischen Knochen-

[1] *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXIX.

[2] *Verhandlungen der Deutschen Patholog. Gesellschaft.* 13. Tagung in Leipzig am 15. bis 17. April 1909.



störung zeigen, lag der Gedanke nahe, sie auf eine bakterielle Ursache zurückzuführen, eine Ansicht, die bereits einzelne Forscher (Mircoli, Morpurgo) in ihren Arbeiten vertreten haben. Morpurgo z. B. hat mit einem Diplococcus bei Ratten pathologische Veränderungen erzeugen können, die histologisch als rachitische angesprochen werden konnten.

Im Verlauf meiner Studien auf diesem Gebiet bin ich zu der Ansicht gekommen, daß weitere Fortschritte in der Erkenntnis der Einwirkung von Bakterien auf den Knochen und seine Adnexe und der Rolle, die Bakterien bei pathologischen Zuständen kindlicher Epiphysen spielen, noch am ehesten vom Tierexperiment zu erwarten sind. Ich habe daher mit verschiedenen Mikroorganismen, mit Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken und dem Bacterium pyocyaneum, die im Verein mit dem Bacterium coli nach meinen Erfahrungen bei Infektionen im Kindesalter am häufigsten gefunden werden und gewöhnlich als Mischinfektionserreger gelten, außerdem noch mit dem Streptococcus equi, dem Drusestreptococcus, systematisch Versuche angestellt, ob sie, in die Blutbahn injiziert, eine besondere Affinität zum Knochensystem haben. Denn nur auf diese Weise ist es möglich, die im Blut kreisenden Bakterien in einer der natürlichen Infektion entsprechenden Weise an die Epiphysen heranzubringen und ihr weiteres Verhalten dort zu verfolgen.

Nicht jedes Versuchstier eignet sich für derartige Untersuchungen. Nach orientierenden Versuchen mit verschiedenen Tieren hat sich mir der jugendliche Hund als das dankbarste Versuchsobjekt für meine Zwecke erwiesen. Alle Versuche, von denen weiter unten die Rede sein wird, sind mit jungen Hunden angestellt, einzelne Versuche abgerechnet, in denen ich ältere Tiere benutzte, um festzustellen, wie der Verlauf der Infektion im höheren Alter sich gestaltete. Ganz genaue Geburtsdaten der Versuchstiere, deren Alter zwischen 5 bis 12 Wochen schwankte, kann ich nicht angeben. Ich mußte mich hier auf meine eigene Diagnose und die Angaben der Händler verlassen, von denen die Tiere bezogen wurden. Da sich glatthaarige schwere Rassen am besten eigneten, habe ich sie in erster Linie zu den Versuchen herangezogen.

Die pathogenen Bakterien gelangten in der Form 24 stündiger Bouillon- und Serumkulturen in einer durchschnittlichen Menge von $1^1/_2$ bis 3 ^{ccm} zur intravenösen Injektion. Verwendet wurden in allen Fällen Stämme mit natürlicher Virulenz, die entweder direkt aus den betreffenden pathologischen Produkten gezüchtet oder mehrere Passagen über die spezifischen Nährböden durchgemacht hatten. Streptokokken, Drusestreptokokken und Pneumokokken wurden auf Chapoteaut-Aszites-Platten isoliert und in Pferdeserumbouillon (1 Teil Pferdeserum zu 3 Teilen gewöhnlicher Rind-



fleischbouillon), also auf den ihnen am meisten zusagenden Nährböden weiter gezüchtet; Staphylokokken und Bacterium pyocyaneum dagegen auf gewöhnlichem Agar oder in gewöhnlicher Bouillon kultiviert. Auf die genannten Bakterien habe ich mich bei meinen Versuchen zunächst beschränkt und ihr pathogenes Vermögen auf den Organismus des jugendlichen Hundes festzustellen versucht.

Allen Tieren wurde das infizierende Material in die Vena jugularis superficialis colli eingespritzt. Wegen ihrer Größe und oberflächlichen Lage, direkt unter der Haut, eignet sie sich zur hämatogenen Infektion ganz vortrefflich. Die Vene der rechten Halsseite wird unter aseptischen Kautelen etwa in der Höhe der Mitte des Halses durch einen Scherenschlag, der ein kleines Oval der Haut über dem Blutgefäß entfernt, freigelegt. Es ist nötig, das Blutgefäß vom begleitenden Fett- und Bindegewebe sorgfältig zu befreien, weil man sonst beim Einstechen der Nadel in die zarte Venenwand Schwierigkeiten hat, indem sie sich leicht in dem der Venenwand anhaftenden Gewebe verfängt. Um ein ruhiges Arbeiten zu ermöglichen, wird der Hund auf einem Operationsbrett zweckmäßig aufgespannt, und der Kopf durch die Hand eines Dieners seitlich gelagert, der zugleich die Haut des Hundes am Halse leicht gespannt hält. Nachdem das infizierende Agens mit knieförmig gebogener Kanüle injiziert, und die geringe Blutung mit sterilem Wattebausch kurze Zeit tamponiert worden ist, wird die kleine Hautwunde durch zwei Nähte geschlossen und mit einem kleinen Kollodiumverband versehen. Sie heilt ohne Eiterung in wenigen Tagen zu.

Wie von vornherein zu erwarten stand, war die pathogene Wirkung der verschiedenen intravenös injizierten Mikroorganismen auf den Organismus des jugendlichen Hundes eine verschiedene. Es würde mich zu weit führen, hier den Verlauf sämtlicher Infektionen mit den verschiedenen Keimen ausführlich zu schildern. Ich muß davon absehen, weil diese Bakterien mit Ausnahme des Streptococcus longus humanus und equi, des Erregers der Druse der Pferde, der ja dem Streptococcus humanus außerordentlich nahe verwandt ist, eine besondere Affinität zum Knochen und seinen Adnexen vermissen ließen, und die Tiere gewöhnlich an einer Allgemeininfektion oder Intoxikation früher oder später zugrunde gingen.

Immerhin lohnt sich ein kurzer Bericht über diese gewissermaßen als Kontrollen gegenüber der später ausführlich zu schildernden experimentellen Streptokokkeninfektion (mit dem Streptococcus longus seu erysipelatos) des jungen Hundes.

Was zunächst den Pyocyaneus anbetrifft, so scheint er bei hämatogener Infektion für den jungen Hund ein sehr pathogener Keim zu sein; denn beide Tiere starben nach 24 bzw. 48 Stunden an einer Sepsis.



Der Verlauf der Pneumokokkeninfektion gestaltete sich bei vier Tieren sehr ungleichmäßig. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß der Diplococcus lanceolatus seine Virulenz schon bei ein- oder zweimaliger Züchtung auf künstlichem Nährboden verliert, ganz im Gegensatz zum Streptococcus longus, der sie bei der Züchtung in Pferdeserumbouillon oder auch im menschlichen Serum meist lange und zähe festhält.

Zwei 10 Wochen alte Hunde von demselben Wurf, die mit einer aus einer Mäusepassage gewonnenen Pneumokokkenkultur infiziert worden waren, gingen beide nach 3 Tagen ein. Bei beiden Tieren hatten sich an den verschiedensten Gelenken gewaltige Eiterungen und periartikuläre Abszesse entwickelt, die den Pneumococcus in Reinkultur enthielten. Von zwei weiteren Hunden, die mit einem nach erhaltener Reinkultur in Pferdeserumbouillon gezüchteten Stamm infiziert worden waren, starb einer 10 Tage post infectionem plötzlich, scheinbar in voller Gesundheit. Die bakteriologische Untersuchung ergab steriles Blut und sterile Organe. Makroskopisch sah die Herzmuskulatur lehmfarben, die Leber gelbrötlich und die Nierenrinde grauweiß aus. Sudanpräparate zeigten eine hochgradige Fettmetamorphose der quergestreiften Herzmuskulatur, der Leberzellen, sowie der Zellen der absteigenden Harnkanälchen. Diese hochgradigen parenchymatösen Veränderungen sind wohl als eine Giftwirkung des Pneumococcus aufzufassen. Der gleichzeitig infizierte andere Hund hat auf die intravenöse Injektion bis jetzt in keiner Weise reagiert.

Zwei 10 Wochen alte Hunde, mit 2 ^{ccm} einer 24stündigen Bouillonkultur eines Staphylococcus aureus (Stamm aus dem Eiter eines parotitischen Abszesses gezüchtet) infiziert, gingen beide zugrunde. Die Sektion des ersten nach 4 Tagen verendeten Hundes ergab eine Pneumonie des linken Unterlappens, im übrigen war der Befund negativ. Bei Lebzeiten hatte der Hund außer einer allgemeinen Hinfälligkeit keine besonderen Krankheitserscheinungen gezeigt. Der andere Hund ging nach 17 Tagen ein. Er machte einen kranken Eindruck, hinkte auf dem linken Vorderfuß, ohne daß lokal etwas zu bemerken war und magerte bis zu seinem Ende stark ab. Bei der Sektion fand sich eine Pneumonie beider Lungen mit einem geringen Exsudat in der rechten Pleurahöhle, eine Hyperplasie der Milz, eine parenchymatöse Nephritis und kleine Eiterherde in der Marksubstanz (Nephritis papillaris mycotica); an der vorderen Knorpelknochengrenze der Rippen bestanden starke Verdickungen, besonders der 5. und 7. rechten und der 3. linken Rippe.

Mit dem Streptococcus equi, dem Erreger der Druse der Pferde, wurden vier Hunde infiziert. Nr. 1 starb an einer eitrigen Kniegelenksentzündung und allgemeiner Sepsis unter Krämpfen, Nr. 3 plötzlich 7 Tage nach der Infektion — die Todesursache war bei diesem Tier

nicht festzustellen —, Nr. 4 ging nach 4 Wochen unter starker Abmagerung zugrunde, ebenfalls mit negativem Befund. Nr. 2 blieb am Leben. Alle Tiere hatten Gelenkschwellungen und litten an einer starken Enteritis.

Die vorstehenden mit verschiedenen pathogenen Bakterien erzeugten Infektionen, die zudem meist mit dem Tode des Tieres endigten, haben im allgemeinen nichts Typisches und Besonderes an sich. Im Gegensatz hierzu zeigt jedoch die Infektion des jungen Hundes mit menschlichen Streptokokken ein einheitliches und recht charakteristisches Krankheitsbild. Die Erkrankung zeichnet sich dadurch aus, daß es sich bei ihr in erster Linie um ein auf die Epiphysen und Gelenke lokalisiertes Leiden nach hämatogener Allgemeininfektion handelt, das im weiteren Verlauf des Wachstums der infiziert gewesenen Tiere zu eigenartigen Veränderungen und Deformitäten der Knochen führen kann.

Ich gebe zunächst hier die 12 Protokolle meiner ersten Versuchsserie wieder, die den Verlauf der Erkrankung mit ihren Folgeerscheinungen klar veranschaulichen.

Versuchsprotokolle.

I.

Junger Hund, ca. 2 Monate alt, 1000 grm schwer, weiß, wird am 2. IX. 1911 mit 2 ccm Streptokokken-Pferdeserum-Bouillonkultur (Stamm aus erysipelatösem Abszeß gezüchtet) intravenös infiziert.

3. IX. Tier krank, läuft nicht mehr umher.

5. IX. Abgemagert, kann nicht mehr stehen und gehen, kann sich auch nicht mehr aufrichten; starkes Frösteln; der Hund macht einen sehr kranken Eindruck.

6. IX. Status idem. Gehen und Stehen unmöglich. Der Hund liegt mit den Vorderbeinen aufgestützt am Boden, als wenn er an den hinteren Extremitäten gelähmt wäre.

7. IX. Allgemeinbefinden besser; stark abgemagert, struppiges Aussehen.

8. IX. Deutliche Schwellung der Gelenke der Vorderbeine.

10. IX. Allgemeinbefinden hat sich weiter gebessert; Appetit wieder vorhanden, kann aber weder stehen noch gehen und liegt wie gelähmt am Boden.

12. IX. Appetit gut, macht zuweilen Versuche aufzustehen; starke Schwellung und Verdickung des rechten Kniegelenkes.

Der Hund wird am 13. IX. getötet.

Sektion: Das ganze rechte Kniegelenk erscheint in toto aufgetrieben, besonders die Kondylengegend; linkes Kniegelenk nur wenig verdickt. Die Gelenke der vorderen Extremitäten makroskopisch nicht verändert; die Rippenepiphysen erscheinen verdickt und verbreitert. Im rechten Kniegelenk seröser Erguß; wird mit steriler Spritze punktiert und auf mehrere Platten



von Chapoteaut-Aszitesagar verimpft. Auch im rechten und linken Schultergelenk findet sich seröses Exsudat, das mit kleinen gelblichweißen Fibrinflocken durchsetzt ist. Das peri- und paraartikuläre Gewebe beider Schultergelenke ist serös durchtränkt bis in die Muskulatur.

Die inneren Organe makroskopisch nicht verändert; die Milz scheint etwas vergrößert zu sein.

Bakteriologische Sektion: Die vom Herzblut angelegten Platten zeigen vereinzelte Staphylokokkenkolonien (5 bis 6), aber kein Wachstum von Streptokokken. Die mit dem Kniegelenkerguß beschickten Platten und Röhrchen sind steril geblieben. Dagegen konnten aus dem Inhalte des Dünndarms Streptokokken neben Bacterium coli gezüchtet werden.

Epikrise. Die bakteriologische Sektion hat also festgestellt, daß sowohl das Blut als auch der seröse Erguß des stark veränderten rechten Kniegelenkes frei von Streptokokken war. Interessant ist der Befund von Streptokokken im Darme, in dem sich die Streptokokken neben Bacterium coli sehr zahlreich fanden.

II.

Weißer junger Hund, ca. 2 Monate alt, von demselben Wurf wie der vorhergehende, wird am 5. IX. 1911 mit 2 ccm Streptokokken-Pferdeserum-Bouillonkultur (Stamm Kimitz, aus einem Erysipel gezüchtet) intravenös infiziert.

6. IX. Der Hund erscheint krank, liegt am Boden, kann sich kaum erheben, steht, wenn er sich erhoben hat, breitspurig da und knickt dann zusammen; das Gehen geschieht sehr vorsichtig, indem langsam der Fuß vorgesetzt wird. Starke Enteritis, spritzender bräunlichrötlicher Stuhl (Blut beigemengt), starker Fötor; der Hund wimmert zuweilen vor Schmerzen.

Es werden aus der Halsvene 4 ccm Blut entnommen und davon Agarplatten angelegt (je 2 ccm Blut : 14 ccm auf 45° abgekühlten Agar).

7. IX. Die Blutplatten sind steril geblieben. Es sind also die Streptokokken aus dem Blut verschwunden; im übrigen Status idem. Der Hund liegt am Boden und wimmert vor Schmerzen; er kann sich nicht allein erheben. Wird er vorsichtig auf die Beine gestellt, so fällt er wie ein Sack zu Boden. Abmagerung.

8. bis 10. IX. Allgemeinbefinden besser, kann sich wieder erheben und mehrere Schritte gehen; doch geschieht es sehr vorsichtig und langsam; dabei wackelt er hin und her. Starke Enteritis.

12. IX. Heute starke Schwellung des linken Kniegelenkes zu bemerken; spindelförmige Auftreibung des Gelenkes, die Ober- und Unterschenkel betrifft.

15. IX. Die Gestalt des Gelenkes unverändert. Allgemeinbefinden gut; läuft umher, frißt gut.

21. IX. Starke Enteritis, Bronchitis und Abmagerung; wegen Staupeverdacht getötet am 21. IX.

Sektion: Lungen normal, Herz dilatiert, Milz kaum vergrößert, Rippen- und Femurepiphysen erscheinen aufgetrieben und verbreitert.

Bakteriologische Sektion: Blut steril, ebenso Gelenkflüssigkeit und Knochenmark.

III.

Von demselben Wurf wie die beiden vorhergehenden, ca. 2 Monate alt. Farbe ganz schwarz, glatthaarig. Wird am 8. IX. mit Streptokokken Stamm Kimitz aus Erysipel (2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur) intravenös infiziert.

9. IX. bis 12. IX. Das Allgemeinbefinden des Hundes scheint kaum gestört zu sein.

15. IX. Erscheint krank und geht etwas schwerfällig auf der Hinterhand.

18. IX. Stark abgemagert, Husten, Conjunctivitis. Die Krankheitssymptome nehmen in den folgenden Tagen zu.

25. IX. Es wird die Diagnose auf Staupe gestellt.

28. IX. Hund tot.

Sektion ergibt Bronchopneumonie, schlaffes Herz. Auf den mit Herzblut beschickten Aszitesagarplatten sind ca. 30 grauweiße Kolonien gewachsen; die übrigen Organe steril. Die weitere Untersuchung der aus dem Blut stammenden grauweißen Kolonien ergibt Kokken, die jedoch mit den bekannten Kokkenarten nicht identisch zu sein scheinen.

IV.

Dogge, gelbschwarz, ca. 8 Wochen alt, 4200 grm schwer, von plumper Gestalt und schwerfälligem Gange. Erhält am 11. IX. 3 ccm Streptokokken-Pferdeserum-Bouillonkultur (Stamm Schwarz aus Abszeß) intravenös.

12. IX. Der Hund ist krank, fröstelt stark und verkriecht sich. Er kann zwar ein paar Schritte gehen, dann fällt er jedoch auf die Hinterhand nieder.



Fig. 1a.

Fig. 1b.

13. IX. Der Hund macht einige Schritte, aber sehr unbeholfen und vorsichtig und legt sich dann nieder.

15. IX. Schwellung des Sprunggelenkes des rechten Hinterfußes und des linken Ellenbogengelenkes. Der Hund hinkt sehr stark und kann nur mühsam einige Schritte vorwärts kommen.

18. IX. Allgemeinbefinden verhältnismäßig gut, Schwellungen an den Gelenken zurückgegangen; läuft wieder umher.

20. IX. Sehr munter und scheint wieder normal zu sein.

In der Folgezeit bilden sich bei dem Hunde starke Verkrümmungen der vorderen Extremitäten und Verdickungen an den Rippenepiphysen aus.

Status Mitte März 1912. Bisher andauerndes Wohlbefinden. Es fällt an dem Hunde die enorm ausgeprägte O-beinige Stellung der vorderen Gliedmaßen und die außerordentlich starke Verdickung der Vorderfläche der vorderen Fußwurzelgelenke auf. Die Auftreibungen haben ungefähr die Größe eines kleinen Hühnereies und setzen sich ziemlich scharf gegen den Fuß ab. Die Hinterschienbeine sind ebenfalls bogenförmig gestaltet, nur liegt der Bogen nach hinten, so daß das Tier noch mit dem größten Teil der Hinterfläche der Hinterschienbeine fußt. Die Zehenknochen sind stark verlängert. Der Gang und die Bewegungen des sonst gesunden Hundes werden durch diese Deformitäten stark beeinträchtigt. An der vorderen Knorpelknochengrenze der Rippen sind starke rosenkranzartige Verdickungen fühlbar.

Durch die O-Beinstellung der vorderen Gliedmaßen ist der Hund in der Vorderhand ungefähr eine Hand breit niedriger gestellt als in der Hinterhand.

V.

Dogge, von demselben Wurf wie Hund IV, 4600 grm schwer; erhält am 11. IX. 1911 3 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur (Streptokokkenstamm Schwarz aus Abszeßeiter) intravenös.



Fig. 2.

12. IX. Dem Hunde ist nichts Besonderes anzumerken.

13. IX. Kann heute weder gehen noch stehen; auf die Beine gestellt, fällt er hin; starke Schwellung am rechten Sprunggelenk, ebenso des rechten Kniegelenkes.



15. IX. Allgemeinbefinden verhältnismäßig wenig gestört; die Schwellungen der Gelenke sind geringer geworden. Stark abgemagert, hat in den wenigen Tagen 500 grm abgenommen.

18. IX. Gelenkschwellungen zurückgegangen.

20. IX. Hund ist wieder munter, läuft umher.

In der Folgezeit andauerndes Wohlbefinden.

Status Mitte März 1912. Auffallend bei dem Hunde sind die Verdickungen an der Vorderseite des Vordermittelfußes, die also eine Verdickung der Kondylen darstellen. Sie sind etwa pflaumengroß. Die Oberfläche fühlt sich höckerig an, Ellenbogen und Speiche sind in toto plump und erscheinen verdickt. Man fühlt eine rosenkranzartige Auftreibung der Rippen am Übergang des Knochens zum Knorpel. Der Hund ist sonst munter, die Bewegungen der vorderen Gliedmaßen sind nur wenig gestört.

Der Hund wird am 3. III. 1912 getötet. Innere Organe ohne Befund. An den vorderen Rippenepiphysen, besonders der medialen Seite der unteren Rippen bestehen starke Auftreibungen, welche die Größe einer Kirsche haben. Sie entsprechen ganz dem Bilde eines rachitischen Rosenkranzes beim Kinde. Auch auf dem Durchschnitt ist das Bild makroskopisch das gleiche wie das einer rachitischen Rippe.

VI.

Ca. 6 Wochen alter, glatthaariger Hund, erhält am 11. XII. 1911 2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur vom Streptokokkenstamm Maus (isoliert aus dem Eiter eines Kniegelenkes) intravenös.

12. XII. Der Hund ist krank; starke Enteritis, spritzende Stühle.

13. XII. Kann nicht mehr stehen.

14. XII. Schwellung verschiedener Gelenke, hauptsächlich aber des linken Kniegelenkes. Zum Zweck der bakteriologischen Untersuchung getötet.

Sektion: In den Kniegelenken geringer, trüb seröser Erguß. Am rechten Ellenbogengelenk periartikuläre Schwellung und serös-eitrige Durchtränkung des Gewebes. Ausstrichpräparate vom Exsudat zeigen Eiterkörperchen. Streptokokken sind nicht zu diagnostizieren. Auch das Exsudat des Kniegelenkes enthält zahlreiche polynukleäre Leukozyten, aber auch hier sind im Ausstrichpräparat Streptokokken nicht zu finden.

Bakteriologische Sektion: Das Mark verschiedener Rippenepiphysen wird auf Aszitesagarplatten ausgestrichen; das Mark zweier Rippen ist steril; eine Aszitesplatte mit dem Mark einer dritten Rippe beschickt, ist übersät mit Streptokokkenkolonien. Aus dem Epiphysenmark einer vierten Rippe gehen nur vereinzelte Streptokokkenkolonien auf und aus dem einer fünften ca. 80 Streptokokken- und 30 Bacterium coli-Kolonien. Blut und Exsudat des rechten Kniegelenkes steril.

Es gelang also in diesem Falle, aus dem Mark verschiedener Rippenepiphysen Streptokokken zu züchten, während Blut, der Kniegelenkserguß und ebenso das Mark zweier Rippen steril waren.

VII.

Ca. 6 Wochen alter Hund von demselben Wurf wie der vorhergehende; erhält am 11. XII. 1911 2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur vom Streptokokkenstamm Maus (isoliert aus Kniegelenkseiter).



12. XII. Erscheint krank, kann kaum gehen.

14. XII. Schwellung der Gelenke, die beim Berühren sehr schmerzhaft sind. Getötet zum Zweck der bakteriologischen Untersuchung.

Sektion: Die Rippenepiphysen erscheinen etwas aufgetrieben und verbreitert, die Umgebung des rechten Schultergelenkes zeigt starke seröse Durchtränkung; im Gelenk selbst seröser Erguß mit Fibrinflocken vermischt.

Bakteriologische Sektion: Herzblut, Gelenkexsudat, das Mark der Rippenepiphysen steril.

Es konnten in diesem Falle überhaupt keine Streptokokken nachgewiesen werden, trotzdem die Infektion des Tieres erst vor 3 Tagen erfolgt war.

VIII.

Junger Hund, glatthaarig, erhält am 25. IX. 1911 2 ccm Streptokokken-Pferdeserum-Bouillonkultur von Stamm Zimmermann (aus einer vereiterten Thrombose gezüchtet).

26. IX. Hund kann kaum auf den Beinen stehen, hinkt auf dem linken Vorderfuß, fröstelt stark.

27. IX. Abgemagert, hinkt auch auf dem rechten Hinterfuß. Das rechte Kniegelenk deutlich geschwollen.

1. X. Schwellung zurückgegangen, Hund munter.

6. X. Hund magert stark ab.

12. X. Tot, unter außerordentlich starker Abmagerung.

Sektion: Mäßige Verdickung und Verbreiterung der Rippenepiphysen. Pneumonische Infiltration der linken und rechten Lunge, sonst keine Veränderungen.

Bakteriologische Sektion: Aus dem Herzblut der Niere und Galle sind Kolonien vom Aussehen des Bacterium coli gewachsen. Im Darm Streptokokken neben Coli.

IX.

6 Wochen alter, glatthaariger Hund, erhält am 25. IX. 1911 2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur, Streptokokken Stamm Zimmermann (aus dem Eiter einer Sinus-Thrombose gezüchtet).

27. IX. Hund läuft etwas schwerfällig.

28. IX. Rechtes Ellenbogengelenk ein wenig geschwollen.

29. IX. Schwellung des rechten Kniegelenkes.

3. X. Sehr starke Abmagerung, Schwellung der Gelenke nicht mehr vorhanden, der Hund kann aber kaum gehen.

6. X. Tot, unter sehr starker Abmagerung.

Sektion: Herz vergrößert, parenchymatöse Trübung des Herzmuskels, auch die Nierenrinde zeigt parenchymatöse Trübung. Lungen und die übrigen Organe normal.

X.

Junger, 6 Wochen alter Hund, erhält am 25. IX. 2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur vom Stamm Zimmermann (aus dem Eiter einer Sinus-Thrombose gezüchtet).

26. IX. Der Hund zeigt keine Veränderungen.



27. IX. Hund sitzt meist ruhig da, linkes Ellenbogengelenk etwas geschwollen, geht sehr vorsichtig.

3. X. Starke Schwellung des rechten Knie- und des linken Fußgelenkes; der Hund erscheint sehr krank und friert stark. Wird zum Zweck der bakteriologischen Untersuchung getötet.

Sektion: Innere Organe bis auf eine geringe Hyperplasie der Milz nicht verändert; Rippenepiphysen etwas verdickt und verbreitert; im rechten Kniegelenk $^1/_2$ ^{ccm} sehr trübes seröses Exsudat, im rechten Fußgelenk rein seröses Exsudat.

Das sehr trübe Exsudat des Kniegelenkes zeigt im gefärbten Deckglaspräparat sehr zahlreiche polynukleäre Leukozyten und große mononukleäre Zellen. Streptokokken sind nicht zu finden, trotzdem das sehr trübe Exsudat es erwarten ließ.

Bakteriologische Sektion: Blut, Gelenkflüssigkeit steril.

XI.

Hund 10 Wochen alt, Dogge, braunschwarz; erhält am 16. XI. 1911 2 ^{ccm} Streptokokken-Pferdeserum-Bouillonkultur (Stamm aus einem Abszeß gezüchtet)!

17. XI. Hund zeigt kein verändertes Benehmen, läuft munter umher.

18. XI. Ist heute krank, kann nur mühsam laufen, hinkt auf dem linken Vorderfuß, tritt sehr vorsichtig auf; Schwellung des linken Fußgelenkes.

19. XI. Kann heute auf den beiden Hinterbeinen kaum stehen. Enteritis.

21. XI. Linkes Ellenbogengelenk stark geschwollen.

23. XI. Schwellung und Erguß des linken Ellenbogengelenkes zurückgegangen; kein Durchfall mehr; läuft hinkend umher, hustet etwas.

Das Allgemeinbefinden bessert sich in den folgenden Tagen, die Schwellung der Gelenke schwindet ebenso.



Fig. 3.

Status vom 7. III. 1912: Das Haarkleid des Hundes glatt und glänzend; er ist sehr munter und frißt gut. Es fällt die O-Beinstellung der vorderen Extremitäten auf. Durch die Verkrümmung ist die Vorderhand des Hundes kürzer als die hintere, so daß der Hund vorn niedriger erscheint wie hinten. Die Verdickung der unteren Kondylen des Unterarmes erreicht Walnußgröße. Die Verbiegung der beiden Unterarmknochen hat die Form eines Türkensäbels. An der vorderen Knorpelknochengrenze der Rippen sind ziemlich starke Auftreibungen vorhanden.

XII.

Dogge, von demselben Wurf wie der vorhergehende, braunschwarz, wird mit 2 ccm Pferdeserum-Bouillonkultur (desselben Stammes wie Nr. XI) am 16. XI. intravenös infiziert.

17. XI. Scheint etwas krank zu sein.

18. XI. Starke Schwellung des linken Ellenbogengelenkes, das bei Berührung sehr schmerzhaft ist. Die Schwellung betrifft hauptsächlich das peri- und paraartikuläre Gewebe.



Fig. 4.

19. XI. Beide Vorderfußgelenke leicht geschwollen. Der Hund liegt am Boden, kann kaum stehen.

23. XI. Kann wieder aufstehen, geht aber sehr schwerfällig und vorsichtig.

26. XI. Schwellung der Gelenke vollkommen geschwunden, läuft wieder umher, in der Folgezeit sehr munter.

Status am 7. III. 1912: Hund ca. 6 Monate alt, gelbbraun, Haar glatt und glänzend; Appetit gut, Bewegungen nicht gehindert. Das Auffallende an dem sonst gesunden Hunde ist, daß die Vorderläufe in Valgusstellung stehen. An der Innenseite des vorderen Mittelfußes deutlicher Absatz, der dargestellt wird durch den inneren Kondylus des Unterarms; ebenso deutliche Verdickung auf der Vorderseite des Unterarms. Schmerzhaftigkeit der Gelenke nicht vorhanden, an den vorderen Rippenepiphysen Verdickungen von Haselnußgröße wie bei einem rachitischen Rosenkranz.

Bei einer zweiten Serie von Hunden habe ich genaue Temperaturmessungen vorgenommen; durchschnittlich schwankte die Temperatur in unregelmäßiger Weise zwischen 38 bis 39° C und nur in seltenen Fällen ging sie wenige Zehntel über 39° hinaus. Da die Tiere sonst dieselben Symptome wie die der ersten Serie zeigten, erübrigt sich die Wiedergabe der Krankengeschichten.

Die Protokolle I bis XII zeigen, **daß sich auf dem Blutwege nach Einspritzung einer entsprechenden Menge einer virulenten Kultur des Streptococcus longus seu erysipelatos beim jungen Hunde ein typisches Krankheitsbild erzeugen läßt, bei dem die Affektion der Gelenke und des Darmes die wesentlichsten Symptome sind.**

Das klinische Bild läßt sich etwa folgendermaßen schildern:

Nach einer Inkubationszeit von etwa 1 bis 3 Tagen schwellen ein oder mehrere Gelenke an. Die einzelnen Gelenke erkranken sichtbar nicht gleichzeitig, auch nicht gleich schwer, sondern in sehr unregelmäßiger Weise. Heute ist dieses, morgen ein anderes Gelenk schmerzhaft und geschwollen. Es gibt flüchtige und länger dauernde Schwellungen, in manchen Fällen bleibt die Erkrankung in einem Gelenk besonders lange bestehen, während die anderen bereits zur Norm zurückgekehrt sind. Im Gelenk selbst findet sich meist ein seröser Erguß, den man durch Punktion des kranken Gelenkes leicht feststellen kann. Die Schwellung der sichtbaren Extremitätengelenke fällt am meisten in die Augen; Knie- und Fußgelenke scheinen überhaupt bevorzugt zu sein, während die Erkrankung des Schulter- und Hüftgelenkes sich leicht dem Auge des Beobachters entzieht, weil diese Gelenke von starken Weichteilmassen umgeben sind. Es ist verständlich, daß die Hunde durch die meist schmerzhaften Affektionen der Gelenke im Gebrauch ihrer Extremitäten sehr behindert sind. Im Beginn der Erkrankung liegen die Tiere vielfach wimmernd und kraftlos am Boden und können sich kaum oder nur mühsam erheben. Zwingt man sie von ihrem Lager aufzustehen oder stellt sie auf die Beine, so fallen sie entweder sofort um, oder machen vorsichtig einige Schritte vorwärts, wobei sie lahmen oder hinken, um dann wieder hinzufallen. Die kranke Extremität wird meist gebeugt gehalten oder an den Leib gezogen.

Ein zweites auffallendes Symptom ist die Enteritis, an der fast alle Tiere leiden. Die Stühle sind besonders im Beginn der Erkrankung sehr dünnflüssig, manchmal spritzend, in einzelnen Fällen mit blutigen Beimengungen versehen.

Das Allgemeinbefinden der Hunde ist verschieden stark gestört, wie überhaupt die Intensität der Symptome der mit demselben Stamm gleichzeitig infizierten Tiere außerordentlich verschieden ist. Es besteht Appetitlosigkeit, Frösteln, Fieber, das zwischen 38 bis 39° schwankt, also keine hohen Grade erreicht. Während der Erkrankung magern die Tiere stark ab.

Die Dauer der Erkrankung wechselt. Einzelne Hunde sind in wenigen Tagen wieder munter. Die Gelenke mit ihren Weichteilen schwellen ab, und die normalen Konturen kommen wieder zum Vorschein. Bei anderen sind die Gelenkaffektionen noch nach 10 Tagen und darüber zu konstatieren. Haben die Tiere die akute Erkrankung überstanden, so sind sie gewöhnlich wieder ebenso munter wie vorher. Es gibt aber auch Ausnahmen von dieser Regel. In einzelnen Fällen

nimmt die Entzündung der Epiphysen einen progredienten Charakter an, indem das sonst seröse oder leicht getrübte Exsudat des Gelenkes und seiner Umgebung eine eitrige Beschaffenheit erhält. Es kommt dann zu Eiterungen (mit zahllosen Streptokokken im Eiter) in einem oder mehreren Gelenken, die zu einer sekundären Sepsis führen können. Diesen Ausgang beobachtete ich unter 24 Hunden dreimal. Es handelte sich in allen drei Fällen um kaum 6 Wochen alte sehr empfindliche Hunde, die kurz nach der Wegnahme von der Mutter mit einem sehr virulenten Stamm infiziert worden waren. Wahrscheinlich bestand bei zwei Hunden außerdem noch eine Mischinfektion mit Staupe. In anderen Fällen starben die Tiere an anderen Mischinfektionen oder Entkräftung infolge der Diarrhöen und der starken Abmagerung mehr oder weniger lange Zeit nach der akuten Erkrankung. Eine besondere Todesursache ließ sich bei diesen Tieren nicht nachweisen. Um einen letalen Ausgang der Versuchstiere zu vermeiden, dürfte es sich nach meinen Erfahrungen empfehlen, nicht zu junge Tiere (am besten 8 bis 12 Wochen alte Tiere) zu den Versuchen zu verwenden, die bereits von der Mutter entwöhnt sind und eine gewisse Widerstandsfähigkeit erlangt haben.

Tötet man ein Tier auf dem Höhestadium der Erkrankung, so ist der pathologisch-anatomische Befund der großen Körperhöhlen ein sehr dürftiger. Außer einer sehr geringen Milzschwellung findet man die inneren Organe gewöhnlich makroskopisch nicht verändert. Die Schleimhaut des Darmes zeigte in den bisher untersuchten Fällen geringe katarrhalische Veränderungen.

Bemerkenswerter sind die anatomischen Befunde der erkrankten Gelenke und ihrer Umgebung. Die Synovialflüssigkeit ist verschieden stark vermehrt, klar oder getrübt und enthält zuweilen Fibrinflocken. Wichtig ist, daß sich die makroskopisch sichtbare Entzündung nicht auf das Gelenk allein beschränkt, sondern daß hieran auch die nächste und weitere Umgebung, Sehnen und Muskeln, beteiligt sind. Während des akuten Stadiums sind sie von einem serösen Exsudat durchtränkt, auch hier finden sich zuweilen gelblich-weiße Fibrinflocken. Infolge des entzündlichen Ödems ist das ganze Gewebe aufgelockert.

Mikroskopisch lassen sich in der pathologisch veränderten Synovia zahlreiche polynukleäre Leukozyten nachweisen, dagegen erwies sie sich in allen untersuchten Fällen, sowohl im Ausstrichpräparat als auch kulturell als keimfrei. Es handelt sich also bei diesen serösen Gelenkergüssen um sterile Exsudate, während sich im Mark der benachbarten Epiphysen zuweilen Streptokokken kulturell nachweisen lassen.

Wenn nach Ablauf der akuten Erscheinungen der Gelenkerguß und die peri- und paraartikuläre Schwellung der Weichteile bereits geschwunden



ist, bleibt häufig noch eine Verdickung der das betreffende Gelenk bildenden Knochenpartien zurück. Es ist das ein Beweis dafür, daß außer der Gelenkhöhle und den Weichteilen auch die Gelenkenden selbst an dem Entzündungsprozeß beteiligt sind und, wie wir weiter sehen werden, sogar den Hauptherd der Erkrankung bilden. Die Wiederherstellung der normalen Verhältnisse dauert hier aber länger, während die Resorption des Gelenkergusses und des Ödems der Weichteile viel schneller vor sich geht.

Daß zur Zeit des Auftretens der Gelenkaffektionen eine Allgemeininfektion nicht mehr besteht, und es sich also um lokale Erkrankungen handelt, läßt sich durch Blutuntersuchungen der akut erkrankten Tiere beweisen. Ich habe bei verschiedenen Tieren während des Höhestadiums des Leidens der Vena colli superficialis Blut entnommen und es im Verhältnis von 2 ccm zu 14 Teilen flüssigen, auf 45° abgekühlten Agars (nach Schottmüller) vermischt und zu Platten ausgegossen. Die Platten blieben steril. Offenbar ist das Blut imstande, sich schon bald von den in großer Menge eingespritzten Streptokokken zu befreien. Denn in zwei Fällen ergab die nach 24 Stunden post infectionem erfolgte kulturelle Blutuntersuchung ebenfalls ein negatives Resultat. Es dürfte sich lohnen, durch weitere Versuche einmal den Zeitpunkt festzustellen, bis zu welchem die Streptokokken nach der Injektion aus dem Blute der Versuchstiere verschwunden sind.

Das hier geschilderte Krankheitsbild ist ein exquisites Beispiel einer auf dem Blutwege erzeugten Gelenkerkrankung in so reiner Form, wie sie meines Wissens bisher auf experimentellem Wege bei einem Versuchstier noch nicht erzeugt worden ist. Die von verschiedenen Forschern (v. Wassermann, Menzer, F. Meyer u. a.) erzeugten Gelenkerkrankungen des Kaninchens sind gewiß, zumal ihrer Ätiologie nach, ähnliche Erkrankungen, zeigen aber in einer Reihe von Momenten ein durchaus abweichendes Bild.

Auf das pathogene Verhalten der Streptokokken dem Kaninchen gegenüber stützen bekanntlich eine Reihe von Untersuchern die Annahme, daß die gewöhnlichen Streptokokken beim akuten Gelenkrheumatismus eine ätiologische Rolle spielen. Mir selbst sind diese Gelenkaffektionen des Kaninchens wohl bekannt; denn ich habe sie oft genug selbst erzeugen können. Ich bin also wohl imstande, beide Arten, die des Hundes und des Kaninchens, miteinander zu vergleichen.

Infiziert man eine Serie junger Kaninchen mit gleichen Dosen desselben Stammes eines virulenten Streptococcus longus auf hämatogenem Wege, so ist der Verlauf der Infektion bei den Tieren ein sehr verschiedener. Teils erliegen sie innerhalb 24 bis 48 Stunden einer fou-



droyanten Sepsis mit Überschwemmung des Blutes mit Streptokokken, teils gehen sie subakut zugrunde, wobei das Blut steril sein kann, während die inneren Organe die Kettenkokken enthalten. In den chronischen Fällen, die sich über Wochen hinziehen können, kommt es manchmal zu Gelenkeiterungen, aus denen sich die Streptokokken in Reinkultur gewinnen lassen. Verwendet man abgeschwächte Kulturen, so ist der Prozentsatz der eitrigen Gelenkerkrankungen etwas größer, während die meisten Tiere die Infektion ohne stärkere Reaktion überstehen.

Von einem typischen, mit dem akuten Gelenkrheumatismus übereinstimmenden Krankheitsbild kann bei der Streptokokkenaffektion des Kaninchens nicht die Rede sein; denn der akute Gelenkrheumatismus zeigt weder die Symptome der Sepsis, noch entstehen bei ihm Eiterungen der Gelenke. Die Gelenkergüsse sind hier vielmehr seröser Natur, und auch die peri- und paraartikuläre Schwellung beruht auf einer entzündlichen ödematösen Durchtränkung der Weichteile.

Die mit Streptokokken auf hämatogenem Wege erzeugte Gelenkerkrankung des jungen Hundes zeigt dagegen eine größere Übereinstimmung mit den Symptomen des Gelenkrheumatismus. Die gemeinsamen Charaktere an dieser Stelle noch einmal besonders hervorzuheben, erübrigt sich wohl. Jedoch geht diese Übereinstimmung nicht so weit, daß man von einer vollkommenen Analogie der natürlichen und experimentellen Gelenkerkrankung reden könnte. Bei der rheumatischen Polyarthritis besteht die Affektion der Gelenke in der Hauptsache in einer serösen Synovitis und einem entzündlichen Ödem der Weichteile. Die Gelenkenden selbst zeigen keine Veränderungen, wenigstens makroskopisch nicht; über die mikroskopischen Veränderungen der Knochen und Gelenke dieser Erkrankung wissen wir wenig, da diese Verhältnisse noch nicht genauer erforscht sind. Wesentlich anders sieht die Erkrankung beim Hunde aus. Hier ist der Knochen selbst, seine Gelenkenden, die Epiphysen stark in Mitleidenschaft gezogen, die nach Schwinden der akuten Erscheinungen, nach der Resorption des Gelenkergusses und des Ödems der Weichteile, meist noch beträchtliche Verdickungen aufweisen, die erst allmählich verschwinden.

Die experimentelle Erkrankung des Hundes entspricht also dem klinischen Bilde des Gelenkrheumatismus nicht, wenn auch eine Reihe von Ähnlichkeiten vorhanden sind; es fehlt ihm zudem ein sehr wesentliches Symptom der experimentellen Erkrankung, nämlich die akute Enteritis.

Wichtig ist die Frage, auf welche Weise die Erkrankung der Gelenkenden beim Hunde zustande kommt.



Zunächst ist hier die bemerkenswerte Tatsache zu konstatieren, daß der Streptococcus longus, der beim Menschen, dem Kaninchen und der Maus die schwerste Allgemeininfektion zu erzeugen imstande ist, für den erwachsenen Hund (wie Kontrollversuche ergaben) fast gar keine, für den jugendlichen eine abgeschwächte Pathogenität mit geringer Neigung zur septischen Allgemeininfektion besitzt. Eine eigentliche primäre Streptokokkensepsis mit Vermehrung der Kokken im Blut habe ich nicht beobachtet, dagegen kann es durch Mischinfektionen, bei zu großer Menge oder Virulenz des injizierten Streptococcus bei sehr jungen Hunden, wie bereits erwähnt wurde, ausnahmsweise zu Gelenkeiterungen und einer hiervon ausgehenden sekundären Sepsis kommen. Diese Widerstandsfähigkeit des Hundes gegen den virulenten Streptococcus beruht nach meiner Ansicht auf der starken bakteriziden Wirkung seines Serums, das die injizierten Keime zum Teil erheblich in ihrer Virulenz schwächt. Für diese Ansicht spricht auch das schnelle Verschwinden der Streptokokken aus dem zirkulierenden Blut nach der intravenösen Injektion. Wenn die in ihrer Pathogenität geschädigten Kokken aber auch nicht mehr imstande sind, eine Allgemeininfektion zu erzeugen, so ist ihre Virulenz doch noch groß genug, um sich an den Epiphysen anzusiedeln und dort lokale Schädigungen zu verursachen.

In meiner bereits erwähnten Arbeit: „Über die Lokalisation der Bakterien usw.“ habe ich die Gründe ausführlich erörtert, warum gerade an den Epiphysen des jugendlichen Organismus pathogene Keime leicht festen Fuß fassen und sich dort vermehren. Ich konnte zeigen, daß die physiologische Wachstumshyperämie und die eigenartigen Gefäßverhältnisse des Epiphysenmarkes, besonders der Ossifikationslinie und des Periostes die Ansiedelung und Vermehrung pathogener Keime begünstigen, so daß man diese Orte als Prädilektionsstellen bezeichnen kann. Nach einem Stadium der Vermehrung des Erregers folgt dasjenige des Unterganges, nachdem es zur Bildung von immunisierenden Substanzen im Epiphysenmark gekommen ist.

Die Reaktion der Gelenke ist ein sichtbarer Ausdruck für die Existenz der beiden an den Epiphysen sich abspielenden Phasen. Die erste Phase, Vermehrung der Keime, tritt klinisch als akute Erkrankung der Gelenkenden mit Bildung eines Gelenkergusses in die Gelenkhöhle und eines Ödems der benachbarten Weichteile in die Erscheinung. Die zweite Phase, Untergang des Erregers, entspricht dem Heilungsprozesse, der mit einer schnellen Resorption der entzündlichen Exsudate und langsamerem Zurückgehen der Knochenveränderungen zur Norm einhergeht.



Nach meinen Untersuchungen muß ich annehmen, daß die Vermehrung der Keime an den einzelnen Epiphysen in ungleichmäßiger Weise vor sich geht, daß die Anwesenheit der Streptokokken im Epiphysenmark, die Phase der Vermehrung, gewöhnlich nur eine verhältnismäßig kurze ist, und daß schon bald nach der Bildung lokaler Antikörper die Kokken den bakteriziden Kräften des Knochenmarkes erliegen. Klinisch spricht hierfür die Flüchtigkeit, die Unregelmäßigkeit und die verschiedene Stärke der Gelenkaffektionen, besonders aber auch die bakteriologischen Befunde der Epiphysen; denn nur in vereinzelten Fällen ist es mir während der akuten Erkrankung eines Gelenkes gelungen, die Erreger im Knochenmark kulturell nachzuweisen.

Wenn man daran festhält, daß die primäre Lokalisation der Streptokokken im Epiphysenmark und dem Periost als den Prädilektionsorten stattfindet, und daß infolge der Bakterieneinwirkung zunächst hier das Knochengewebe pathologische Veränderungen erleidet, so ist damit zugleich der Schlüssel für einen zunächst auffallenden und schwer zu erklärenden Befund gegeben, die Entstehung der sterilen Gelenkergüsse. Wenn die Kokken im Gelenk selbst primär sich ansiedeln würden, müßten sie im Erguß auch während der Dauer der akuten Entzündung nachzuweisen sein. Da dies aber nicht der Fall ist, kann also der Gelenkerguß unter der unmittelbaren Einwirkung der pathogenen Keime nicht entstanden sein. Er verdankt vielmehr seine Entstehung lediglich dem Reiz, den der an den Epiphysen und dem Periost sich abspielende Entzündungsprozeß auf seine nächste Umgebung ausübt. Während aber die angrenzenden Weichteile, Sehnen, Muskeln und die bedeckende Haut mit einer ödematösen Schwellung reagieren, antwortet die Gelenkhöhle auf den Reiz in der ihr eigenen Weise mit Vermehrung ihrer Synovialflüssigkeit und Einwanderung von Leukozyten. Es bildet sich ein pathologisches Gelenkexsudat. Dieser symptomatische Erguß kann allerdings sekundär bei progredienter Entzündung und unter besonders ungünstigen Verhältnissen bakteriell infiziert werden.

Für den hier geschilderten Mechanismus der Entstehung der sterilen Gelenkexsudate gibt es ein klassisches Beispiel.

Bei der akuten hämatogenen Osteomyelitis der unteren Femurepiphyse findet die primäre Lokalisation des Staphylococcus gewöhnlich im Epiphysenmark statt, das unter der Einwirkung der Traubenkokken vereitert. Das benachbarte Kniegelenk nimmt an der Entzündung anfänglich nur mittelbar teil, indem sich ein steriler Erguß, ein Hydrops genu, als Folge des in seiner Nähe an der Epiphyse sich abspielenden Entzündungsprozesses entwickelt. Also auch hier handelt es sich um einen sympto-



matischen, primär nicht infizierten Erguß, der später durch Einwanderung der Traubenkokken vereitern kann.

Was aber diesen experimentell erzeugten Gelenkerkrankungen noch ein besonderes Interesse verleiht, das sind die eigenartigen Folgezustände, die Deformitäten der Knochen und der Epiphysen, die sich im Anschluß an die akute Infektion entwickeln.

Von den infizierten Tieren habe ich einige auf dem Höhestadium der akuten Erkrankung, andere in einem Stadium getötet, als die akuten Symptome geschwunden waren und die Hunde wieder normal erschienen. Die Knochen dieser Tiere wurden zum Zwecke der histologischen Untersuchung nach Härtung in Formalin (Lösung 1 + 2 der Kaiserlingschen Flüssigkeit) in Salpetersäure entkalkt, in fließendem Wasser ausgewaschen, in steigendem Alkohol wiederum gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Knochen gleich alter normaler Hunde dienten mir als Vergleichsobjekt. Zum Studium der anatomischen Veränderungen habe ich gewöhnlich die untere Femurepiphyse und die Knorpel-Knochengrenze der unteren Rippen bevorzugt, doch wurden gelegentlich auch andere Knochen histologisch untersucht.

Ich muß mich hier auf eine kurze Schilderung der gröbsten und der am meisten in die Augen fallenden Befunde an den Epiphysen der infizierten Tiere beschränken. In der Hauptsache sind es degenerative Veränderungen, die hier unter der Einwirkung der Streptokokken entstehen. Vergleicht man z. B. eine normale Rippen- oder Femurepiphyse mit der eines kranken Hundes, so fällt auf, daß durch eine unregelmäßige Vaskularisation die Zone der längs gestellten und der hypertrophischen Knorpelzellen verschmälert ist. Die von der Ossifikationsgrenze in den Markraum herabreichenden Knochenbälkchen und Pfeiler verkalkter Knorpelgrundsubstanz, welche die primären Markräume begrenzen, sind zum Teil zugrunde gegangen. Die Intensität dieses Prozesses ist in den einzelnen Fällen verschieden. Im übrigen sind die pathologischen Veränderungen an den Knochen dieselben, wie ich sie auch bei der Streptokokkeninfektion des Kaninchens beobachtet und in meiner Arbeit „Untersuchungen über die Lokalisation der Bakterien usw." geschildert habe.

An den Epiphysen der Tiere, die einige Zeit nach der akuten Erkrankung getötet wurden, lassen sich beginnende Regenerationsprozesse feststellen. Der Umfang dieser Vorgänge ist natürlich abhängig von der Intensität der primären Degeneration im akuten Stadium. Es ist einleuchtend, daß durch all diese Prozesse die normale Festigkeit des Knochens leiden muß. Die infolge der krankhaften Vorgänge im Knochen und den knochenbildenden Geweben dauernd herrschende Hyper-



ämie bedingt vor allem eine relative Armut an anorganischen Bestandteilen, gleichgültig, ob der vermehrte Blutzufluß entzündlicher oder einfach fluxionärer Natur ist (Kassowitzsches Gesetz).

Vier Hunde meiner ersten Serie hatte ich am Leben gelassen (die einer zweiten Serie haben erst kürzlich das akute Stadium überstanden[1]), um zu sehen, wie sich das weitere Wachstum der Knochen unter diesen veränderten Verhältnissen gestalten würde. Meine Erwartung, daß die durch die Streptokokken herbeigeführte Schädigung der Epiphysen in irgend einer Weise die Entwicklung des Knochensystems der jugendlichen Hunde beeinflussen würde, ist in der Tat in Erfüllung gegangen. Denn bei den überlebenden vier Hunden entwickelten sich im Laufe der Zeit charakteristische Deformitäten.

Bei dem Hund Nr. 4 (s. Protokoll IV und Fig. 1 *a* und *b*) bildeten sich im weiteren Verlaufe seiner Entwicklung ganz allmählich Verkrümmungen der Extremitätenknochen aus. Es kam zu einer starken O-beinigen Stellung der vorderen Extremitätenknochen, die nach und nach so hochgradig wurde, daß der Hund gegen Ende März, etwa 6 Monate nach der akuten Gelenkerkrankung, sich kaum fortbewegen kann. Dabei zeigen die Epiphysen der langen Röhrenknochen, sowie die vordere Knorpel-Knochengrenze der Rippen starke Verdickungen, die dem Rosenkranz eines rachitischen Kindes durchaus ähnlich sind.

Bei dem Versuchstier Nr. 5 (s. Protokoll Nr. V) entstanden zwar keine Verkrümmungen, dagegen kam es zu Verdickungen der Knochen, hauptsächlich des Radius und der Ulna beider vorderer Extremitäten, in toto und zu starken Auftreibungen der Kondylengegend. Die Vorderbeine des Hundes erhielten dadurch ein plumpes Aussehen; auch bei diesem Tiere war bei Lebzeiten ein starker rachitischer Rosenkranz zu konstatieren.

Der Hund wurde am 3. März 1912 getötet. Die Sektion ergab normalen Befund der inneren Organe. Bemerkenswert war der Befund der Rippenepiphysen. An der vorderen Knorpel-Knochengrenze bestanden starke Verdickungen, und zwar besonders an der medialen Seite der unteren Rippen, die die Größe einer Kirsche erreichten (s. Fig. 2). Die Auftreibungen entsprechen ganz dem Bilde des rachitischen Rosenkranzes beim Kinde, auch der Durchschnitt ähnelt dem Bild einer rachitisch veränderten Rippenepiphyse.

Hund Nr. 11 (s. Protokoll Nr. XI und Fig. 3) fällt wiederum durch die O-Beinstellung der vorderen Extremitäten und die abnorme Verdickung

[1] Leider sind die meisten Tiere in der Folgezeit an Staupe eingegangen.

der Kondylen auf, die sich gegen den Fuß scharf abheben. Die Verkrümmung der beiden Vorderbeine hat die Form eines Türkensäbels. Auch hier bestehen starke Auftreibungen der Rippenepiphysen.

Das Auffallende beim Hund Nr. 12 (s. Protokoll Nr. XII und Fig. 4) ist die Valgusstellung der Vorderfüße, so daß eine gewisse X-Beinstellung entsteht. Sie kommt leider auf der Photographie, die gegen Mitte März aufgenommen ist, nicht der Wirklichkeit entsprechend zum Ausdruck. In der Folgezeit hat sich die Valgusstellung, besonders des linken Fußes, derart verschlechtert, daß der Hund nicht mehr mit den Zehen, sondern mit dem ganzen Fuße auftritt und der Kondylus internus fast den Boden berührt.

Die hier geschilderten Anomalien der Knochen und Gelenke entsprechen ganz nach ihrem makroskopischen Aussehen rachitischen Deformitäten, wie sie sich so häufig beim Kinde nach akuten Infektionskrankheiten entwickeln. Da aber die mikroskopische Untersuchung dieser krankhaft veränderten Knochen noch aussteht, so kann ich zurzeit noch nicht sagen, ob auch das histologische Bild sich mit dem der menschlichen Rachitis deckt. Darüber wird die histologische Untersuchung Auskunft geben.

Einem Einwand möchte ich jedoch hier von vornherein entgegentreten. Man könnte sagen, daß diese klinisch als rachitische Veränderung imponierende Erkrankung der Knochen nicht durch die voraufgegangene Entzündung, sondern spontan entstanden ist. Ich weiß sehr wohl, daß bei jugendlichen Hunden spontane Rachitis hin und wieder vorkommt, und ich habe mir natürlich die Frage vorgelegt, ob es sich hier vielleicht darum handeln könnte. Gegen diese Annahme spricht jedoch eine Reihe von überzeugenden Gründen.

Das wichtigste Moment ist wohl die Tatsache, daß eine akute Entzündung der Epiphysen vorausgegangen ist, und daß sich die Deformitäten langsam im Anschluß an das akute Leiden entwickelt haben.

Ein zweites wichtiges Moment ist die Beobachtung, daß das veränderte Knochen- und Knorpelgewebe der Ossifikationsgrenze als Regenerationsprodukt sich gerade an den Stellen lokalisiert, wo unter Einwirkung der Bakterien die degenerativen Veränderungen, von denen ich oben kurz gesprochen habe, entstehen.

Es spricht ferner dagegen, daß die in denselben Ställen mit den infizierten Tieren zusammenlebenden Kontrollen keinerlei Knochenveränderungen gezeigt haben.

Endlich ist die Annahme, daß unzweckmäßige Ernährung oder kalkarme Nahrung, die von einigen Autoren als Ursache der rachitischen Knochenstörung angegeben ist, die Veränderungen verschuldet haben



könnten, zurückzuweisen, da die Kontrollen dasselbe Futter wie die infizierten Versuchstiere erhielten und dabei sich durchaus normal entwickelten.

Weitere Bemerkungen an diese Versuche zu knüpfen, hat keinen Zweck, bevor nicht die Ergebnisse weiterer umfangreicher Versuche vorliegen. Vor allem bedürfen die pathologischen Veränderungen der Epiphysen, sowohl die des Degenerations- als auch des Regenerationsstadiums einer eingehenden histologischen Untersuchung. Einem Pathologen dürfte sich hier ein lohnendes und interessantes Arbeitsgebiet eröffnen.

Nachdem wir den Hund als ein vorzügliches Versuchstier für unsere Zwecke kennen gelernt haben, dürfte es sich empfehlen, die Erforschung der Ätiologie und pathologischen Anatomie auch anderer Knochen- und Gelenkerkrankungen in Angriff zu nehmen. Einen gangbaren und vielversprechenden Weg glaube ich in der vorliegenden Arbeit gezeigt zu haben.



[Aus dem hygienischen Institut der Kgl. Universität Berlin.]
(Leiter: Prof. C. Flügge.)

Versuche und kritische Bemerkungen zur Weichardt'schen Epiphaninreaktion.

Von

Dr. med. **A. Korff-Petersen** und Dr. med. **H. Brinkmann,**
Assistenten am Institut.

Seit mehreren Jahren sucht Weichardt eine Versuchsanordnung zu finden, um die Einwirkung von Antigen und Antikörper durch physikalische bzw. chemische Reaktionen zur Anschauung zu bringen. Er glaubte gefunden zu haben, daß eine Diffusionsbeschleunigung zwischen zwei Flüssigkeiten eintritt, wenn der einen Antigen, der anderen der spezifische Antikörper in geeigneter Menge zugesetzt wird.

Diese Erscheinung versuchte Weichardt auf verschiedene Weise zu veranschaulichen unter Benutzung der chemischen Wage, von Kapillaren und eines besonders konstruierten Apparates, des „Diffusiometers".

Die Versuche sind anscheinend nur einmal einer Nachprüfung von R. Kraus und Amiradzibi (1) unterzogen worden. Diese konnten sie zum Teil bestätigen, jedoch trat auch verschiedene Male keine Diffusionsbeschleunigung ein. Einzelheiten werden indessen nicht angegeben, besonders wird die Anzahl der positiven und negativen Versuche nicht mitgeteilt.

Weichardt hat dann diese Versuchsanordnung verlassen, da „diese überaus feinen Reaktionen mit den verhältnismäßig groben physikalischen Instrumenten nicht immer sicher nachzuweisen sind" (2).



Nunmehr bediente er sich eines physikalisch-chemischen Systems. Er ließ Schwefelsäure auf Bariumhydratlösung einwirken und fügte diesem System in verschiedener Weise Antigen und Antikörper hinzu. Hierbei sollen nun bei Verwendung geeigneter Verdünnungen charakteristische Verschiebungen des Phenolphthalein-Umschlagspunktes eintreten.

Eine Erklärung für die angeblich beobachtete Diffusionsbeschleunigung gab Weichardt zunächst nicht. Als Ursache für die zuletzt beschriebene Verschiebung des Phenolphthalein-Umschlagspunktes nimmt er wieder Diffusionsbeschleunigung an, ohne näher auseinanderzusetzen, wie diese Diffusionsbeschleunigung die Verschiebung des Umschlagspunktes bedinge. Erst nachdem Ascoli (11), angeregt durch Arbeiten Traubes, mit dem Stalagmometer nachgewiesen zu haben glaubte, daß bei Einwirkung von Antigen und Antikörper aufeinander Oberflächenspannungserniedrigung eintrete, machten Weichardt und seine Anhänger den Versuch, die angeblich beobachteten Diffusionsbeschleunigungen und die Verschiebung des Phenolphthalein-Umschlagspunktes kolloid-chemisch zu erklären. In Bd. VI (1910) der „Zeitschrift für Immunitätsforschung", S. 644, spricht Weichardt davon, daß die von ihm früher gezeigten Diffusionsbeschleunigungen „nach bekannten physikalisch-chemischen Gesetzen auf Veränderung des osmotischen Druckes und infolgedessen auch auf Veränderung der Oberflächenspannung" beruhen. Als Grund für die Verschiebung des Neutralitätspunktes gibt er jetzt zum ersten Male an, daß die Oberflächen der gebildeten Bariumsulfatteilchen infolge der Einwirkung von Antigen und Antikörper aufeinander in den verschiedenen Lösungen verschieden ausfallen, so daß in der einen mehr Säure adsorbiert werde als in der anderen. Er führt daher für die Schwefelsäure-Barytreaktion jetzt den Ausdruck „Epiphaninreaktion" ein, von ἐπιφάνεια, die Oberfläche. Trotzdem in den Weichardtschen Arbeiten also erst nach der Ascolischen Arbeit von Oberflächenspannungsveränderungen die Rede ist, behauptet er, daß diese nur Bestätigungen seiner schon viel früher veröffentlichten Ansichten seien. Dann vertraten Schroen (5) und Seiffert (8) in Arbeiten, auf die wir später noch näher eingehen werden, denselben Standpunkt. Besonders Schroen trat in seiner aus dem Weichardtschen Institut stammenden Abhandlung sehr energisch für die Weichardtschen Ansprüche ein. In dem sich hieran anschließenden Prioritätsstreit traten Ascoli und seine Schüler den Weichardtschen Ansprüchen mit dem Hinweise entgegen, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Diffusion und Oberflächenspannung nicht erweislich sei.[1] In diesen Streit griff auch der Vertreter der physikalischen Chemie J. Traube (12), der besonders

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 25.

eingehende Studien auf dem in Frage stehenden Gebiet gemacht hat, verschiedentlich ein.[1] Er nannte dabei die Ausführungen Schroens „undiskutabel", da Schroen „die einfachsten Grundbegriffe der physikalischen Chemie nicht kenne". Falls die Weichardtschen Angaben über die Epiphaninreaktion bzw. die Seiffertsche Modifikation richtig seien, so zeigten sie, daß saure, bzw. basische Substanzen im Luetikerserum frei werden. Die Prioritätsansprüche Weichardts gegen Ascoli hätten also ebensowenig Berechtigung, als wenn er die Priorität für die Wassermannsche Reaktion für sich in Anspruch nehmen wollte. — Weichardt hat dann nochmals seine Ansprüche aufrecht zu erhalten gesucht[2], indem er ausdrücklich hervorhob, daß der Begriff „Oberflächenspannung" als „Änderung der Oberflächenspannung von Teilchen (Mikronen) mit der Änderung ihrer Ladung" aufzufassen sei, nicht als Oberflächenspannung „der ganzen Lösung". Da Weichardt dies ausdrücklich feststellen zu müssen glaubt, kann man erkennen, daß er den Begriff der Oberflächenspannung in seinen früheren Ausführungen nicht ganz unzweideutig festgelegt hatte, und wohl die Auffassung berechtigt war, daß er, und besonders Schroen, früher die Oberflächenspannung der ganzen Lösung im Auge gehabt habe, die aber mit einer Veränderung der Oberflächenausbildung der Bariumsulfatteilchen infolge der Einwirkung von Antigen und Antikörpern und eine dadurch bedingte Adsorption von H-Ionen wohl kaum in Zusammenhang gebracht werden könnte. Aber auch wenn man sich diese neueste Ansicht Weichardts zu eigen macht, bleibt es immer noch recht unklar, welches nun eigentlich die letzten Ursachen dieser Reaktion sind, da nicht angegeben wird, wie man sich vorstellen soll, daß die Einwirkung von Antigen und Antikörpern aufeinander eine Veränderung der Oberflächen der ausfallenden Bariumsulfatteilchen bewirkt. — Wir glauben nun, im nachfolgenden zeigen zu können, daß alle diese Weichardtschen Theorien unhaltbar sind, und daß die Ausschläge bei der Schwefelsäure-Baryt-Epiphaninreaktion zum größten Teil durch ganz außerhalb der Qualitäten der verwendeten Sera liegende Faktoren bedingt sind.

Die Technik der Epiphaninreaktion ist von Weichardt unablässig verändert worden. Zuerst wurde die Reaktion in schmalen Zylindern angestellt (3), und es wurde zunächst kein Wert darauf gelegt, daß in dem zur eigentlichen Untersuchung dienenden Zylinder und in dem Kontrollzylinder qualitativ und quantitativ der gleiche Inhalt war (4). Später wurde dann die Reaktion in weiten Bechergläsern ausgeführt. Allerdings wurde dann dafür gesorgt, daß in den beiden zum Schluß der Reaktion vor-

---

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 5 u. 8.
[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 31.



handenen Gläsern immer derselbe Inhalt vorhanden war. Diese Art der Ausführung der Epiphaninreaktion haben wir bei unseren Versuchen angewendet, und sie ist im einzelnen weiter unten beschrieben. Auf alle im Laufe der Zeit an der Epiphaninreaktion vorgenommenen Änderungen einzugehen, würde zu weit führen. Wir müssen auf die betreffenden Arbeiten Weichardts und seiner Schüler verweisen (5, 6, 7). Fast in jeder Arbeit ist die Technik zum Teil erheblich verändert. Zuweilen wird Normalschwefelsäure verwandt, dann wieder Drittelnormalsäure, bald wird nur das Antigen „gradatim“ verdünnt, bald der Antikörper, bald wird 0·1 ccm, bald 1·0 ccm der Antigenlösung verwandt. Zuerst wurde nur mit zwei Zylindern gearbeitet, später mit vieren. Die Bezeichnung „Epiphaninreaktion“ wird also von Weichardt für Vorgänge gebraucht, die zum Teil ganz außerordentlich voneinander verschieden sind, da z. B. die Verwendung von Normalschwefelsäure und Drittelnormalschwefelsäure schon wesentliche Abweichungen in den Resultaten bewirken kann.

Von Weichardtschen Schülern bzw. Mitarbeitern wurde nun versucht die Epiphaninreaktion auf Fragen zu übertragen, die ein praktisches und speziell hygienisches Interesse haben.

So versuchte Schroen (5), Beziehungen zwischen typhushaltigem Wasser und Typhusserum mittels der Epiphaninreaktion aufzudecken.

Die Schroensche Arbeitsmethode unterscheidet sich aber schon sehr wesentlich von der von Weichardt zunächst veröffentlichten. Er kommt nämlich zu der Überzeugung, daß ein einfaches sorgfältiges Entleeren des Überlaufröhrchens für die sehr feinen Untersuchungen noch nicht genügt, denn „es bleiben an der Innenwand der Überlaufmeßpipette kleine Mengen Flüssigkeit haften, die bei jeder Entleerung nicht ganz gleich sind, also die Ursache von Meßfehlern werden müßten. Deshalb muß namentlich nach der Pipettierung stärkerer Säuren und Alkalien der Hohlraum mit destilliertem Wasser nachgespült werden, jedoch ohne daß ein Überlaufen aus der Meßröhrchenspitze stattfindet.“

Wie ganz verschiedene Resultate diese beiden Arbeitsmethoden — das eine Mal bloßes Entleeren der Meßpipette, das andere Mal Nachspülen nach der Entleerung — besonders bei Normallösungen geben müssen, darauf werden wir später noch genauer eingehen.

Schroen sagt von der Epiphaninreaktion: „Unser System erschließt uns wie ein ungemein scharfes Mikroskop gewisse uns sonst nicht sichtbare Vorgänge, es ist ein außerordentlich feines Reagens auf eine Reihe von Substanzen. Selbst wenn letztere in nur minimalsten Mengen zu dem System gefügt werden, sind sie schon imstande, den Phenolphthalein-Umschlagspunkt erheblich zu verschieben.“ „Es besteht also jetzt die



Möglichkeit, Immunitätsreaktionen durch exakt quantitativ chemische Reaktionen auszudrücken und so genau zu messen."

Als Antigen benutzt Schroen in der Regel eine 2 mm-Öse einer 4 × 24 Stunden alten Typhusbazillenkultur, die in 1 ccm Leitungswasser verrieben, mit 0·1 ccm Normalnatronlauge versetzt und schließlich mit 5 Liter Leitungs-, Teich- oder Flußwasser durch Schütteln gemischt wurde.

Schroen untersucht nun die Reaktionsbreiten der Antigene, indem er verschiedene Antigene nach und nach mit dem eventuell gleichfalls verschieden verdünnten Antikörper in Wechselwirkung bringt und die gewonnenen Werte dann kurvenmäßig aufzeichnet. Es gelingt ihm so, mit enorm hohen Antigenverdünnungen eine spezifische Reaktion zu erzielen. Stellte er z. B. ein Antigen dadurch her, daß er eine 2 mm-Öse Typhus in 5 Liter sehr trübes Regnitzwasser bringt und dieses Antigen dann wieder auf 10^{-6} verdünnt, so erhält er noch mit 0·1 ccm dieser Antigenverdünnung und 0·1 ccm einer Serumverdünnung von 10^{-4} eine spezifische Einwirkung auf das Schwefelsäurebarytsystem. Ein Antigen, hergestellt durch Verteilung einer 2 mm-Colibazillenöse auf 5 Liter Regnitzwasser, gibt dagegen mit Typhusserum eine durchaus unspezifische Kurve.

Ein anderer Versuch gibt ein noch verblüffenderes Resultat. Stellt er sich nämlich ein Antigen her, indem er 2 Ösen Typhusbazillen nach der oben beschriebenen Art auf 5 Liter Teichwasser verteilt, so erhält er noch mit einer Antigenverdünnung von 10^{-10} eine deutlich positive Reaktion, d. h. es gibt 0·1 ccm von einer Aufschwemmung zweier 2 mm-Ösen Typhusbazillen (etwa 400 Millionen Individuen) in 50 Millionen Kubikmeter Teichwasser[1] mit 0·1 ccm einer Typhusserumverdünnung 10^{-4} eine exakt quantitative chemische Reaktion. Oder: Die Körpersubstanz eines einzigen Typhusbacillus hat auf 125 Liter Teichwasser eine derartige Einwirkung, daß 0·1 ccm von diesem Wasser mit 0·1 ccm einer Typhusserumverdünnung von 10^{-4} eine exakt quantitative chemische Reaktion gibt. Oder: Rechnet man auf eine 2 mm-Öse 200 Millionen Typhusbazillen und nimmt das Gewicht dieser Masse = 2 mg an, so kommt auf einen Typhusbacillus das Gewicht von 0·000 000 00001 grm, in Worten „ein hundertmillionstel Milligramm". Es hat dann also dieses Gewicht von $^1/_{100}$ millionstel Milligramm ausgereicht, um 125 kg Wasser so zu beeinflussen, daß 0·1 ccm von diesem Wasser mit 0·1 ccm einer Serumverdünnung von 10^{-4} eine exakt quantitative chemische Reaktion gibt.

[1] Dies würde die Menge des im Müggelsee bei Berlin enthaltenen Wassers noch erheblich übertreffen.



Es wäre demnach mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion ein Typhusbazillennachweis im Wasser gegeben, wie er feiner gar nicht gedacht werden kann.

Mit Hilfe einer Modifikation der Weichardtschen Epiphaninreaktion glaubt Seiffert (8), an einer größeren Anzahl von Seris bestimmte Antikörper gegen Syphilis nachweisen zu können. Er benutzte nicht wie Weichardt eine Normalschwefelsäure, sondern eine Zehntelnormalschwefelsäure, gegen die eine Barytlösung genau eingestellt wurde. Als Antigen benutzt er einen alkoholischen Extrakt aus einer syphilitischen Fötalleber und stellte daraus für jeden Versuch eine frische Verdünnung im Verhältnis 1 : 10 physiologischer Kochsalzlösung her. Auch das Serum wird ständig mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Die Reaktion verläuft dann so, daß in schmale, entsprechend gereinigte Reagensgläser 0·1 ccm der Serumverdünnung und 0·1 ccm des verdünnten Leberextraktes gebracht werden. Dazu kommt 1 ccm Zehntelnormalschwefelsäure und 1 ccm der gegen Zehntelnormalschwefelsäure genau eingestellten Bariumhydratlösung, dazu Phenolphthalein als Indikator. Bei syphilitischem Serum findet dann nach Umschütteln des Glases eine Verschiebung des Neutralpunktes im Sinne vermehrter OH-Ionenkonzentration statt, d. h. bei positivem Ausfall der Reaktion erfolgt ein Farbenumschlag des Phenolphthaleins nach Rot, während bei dem Serum eines Nichtsyphilitikers eine Verschiebung des Neutralpunktes im Sinne verminderter H-Ionenkonzentration vorhanden ist, d. h. es tritt **Aufhellung** ein.

Die Verschiebung des Neutralpunktes kann man exakt messen, wenn man die Barytlösung so gegen 1 ccm Zehntelnormalschwefelsäure einstellt, daß erst 1 ccm Barytlösung und 0·5 ccm einer um das 10 fach weiter verdünnten Barytlösung nötig sind, um eine Rosafärbung zu erhalten.

Für Fälle, bei denen durch einen geringeren Zusatz von Hundertstelnormal-Barytlösung als 0·05 ccm schon ein Farbenumschlag erreicht wird, kann eine sichere Diagnose nach der einen oder anderen Seite nicht abgegeben werden. Mit $^1/_2$ stündig inaktivierten Seris ließen sich schärfere Resultate erhalten, als mit nicht inaktivierten. Das Serum soll aber möglichst frisch nach der Entnahme benutzt werden.

Seiffert gelang es, mit dieser Modifikation der Epiphaninreaktion 75 Sera richtig zu diagnostizieren. Er glaubt, durch Auswertung eines Extraktes an einer größeren Zahl von Seren eine Art von Standardextrakt herstellen zu können, gegen den anderweitig gewonnener Extrakt und anderweitig zur Untersuchung kommende Sera weiter ausgewertet werden können. Man könnte dann mit einem Standardextrakt „soweit bei serologischen Vorgängen von Exaktheit gesprochen werden kann, genau zahlen-



mäßig durch Austitrieren der Verschiebung des Neutralpunktes mit Barytlösung einen Wert für die stattfindenden Immunitätsvorgänge festlegen.“

Auf diese Arbeit Seifferts hat Weichardt (9) eine Erwiderung gegeben, die man zunächst sehr wohl für eine Bestätigung der Seiffertschen Ergebnisse halten könnte. Er schreibt nämlich: „Es sind seine (Seifferts) Befunde, wie ich mich durch Nachprüfungen der Methodik mit sehr feinen Meßapparaten überzeugt habe, richtig und entsprechen den klinischen Befunden so trefflich, daß es verwunderlich erscheinen möchte, wenn seinen Schlußfolgerungen nicht nach allen Richtungen hin zugestimmt werden kann.“ Während aber Weichardt bei seiner Epiphaninreaktion beim Zusammenbringen von Antigen und Antikörper mit dem Schwefelsäure-Baryt-Strontiumsystem eine Verschiebung des Neutralpunktes im Sinne vermehrter H-Ionenkonzentration — also eine Entfärbung des Phenolphthaleins als charakteristisch („Aufhellungsreaktion“) bezeichnet, findet nach Seiffert bei positivem Ausfall der Reaktion infolge vermehrter OH-Ionenkonzentration ein Farbenumschlag des Phenolphthaleins nach Rot statt. Weichardt spricht dann davon, daß bei Verwendung von schwach verdünnten Seren wie den von Seiffert in der Verdünnung von 1:10 benutzten eine nicht spezifische Anfangsreaktion einträte, bei der wie in Seifferts Versuchen ein Umschlag des Phenolphthaleins nach Rot erfolgt. Die spezifische Luesreaktion wird nach Weichardts Angaben erst bei höheren Serumverdünnungen, etwa 10^{-4} sichtbar und dann gerade als Aufhellungsreaktion. Wenn Weichardt es schließlich empfiehlt, die spezifische Luesepiphaninreaktion mittels einiger Serumversuche mit gradatim verdünnten Seren zu führen, so scheint ihm auch wiederum die Verwendung von nur 10fach verdünnten Seren „als nahezu belanglos zu sein“, da es ja Seiffert gelungen sei, 75 Sera richtig zu diagnostizieren, obwohl er dabei nur Anfangsreaktionen gegeneinander ausgewertet hatte. Ob also die Weichardtsche Erwiderung auf die Arbeit Seifferts eine Bestätigung oder Ablehnung sein soll, ist schwer ersichtlich.

Die Seiffertsche Arbeit fand noch eine eingehende Nachprüfung durch Kammann (10). Kammann vermutete, daß der von Seiffert zur sicheren Diagnosestellung geforderte Minimalausschlag der Hundertstelnormal-Barytlösung bei Verwendung gewöhnlicher, selbst geeichter, auf 0·01 ccm graduierter Ausflußpipetten innerhalb der Fehlergrenzen liegen könnte. Er prüfte also nach, mit welcher Genauigkeit man mit diesen Pipetten den Neutralpunkt mit Hundertstelnormal-Barytlösung austitrieren kann, bei vorheriger Verwendung von Zehntelnormallösungen, und kam zu dem Resultat, daß die Werte dieser Neutralisierung um 0·145 ccm Hundertstelnormal-Barytlauge auseinanderliegen. Das sind also Schwan-



kungen und Fehlerquellen, die den von Seiffert als Minimalausschlag geforderten Titer von 0·05 ccm um das Dreifache übertreffen. Bei Verwendung der von Weichardt angegebenen Überlaufpipette „Mikra" erhält man einwandfreiere Resultate. Indessen sind auch hier besonders bei Benutzung von Normallösungen, die Weichardt in seiner ersten Arbeit empfiehlt, die Meßfehler noch derart groß, daß von einer nachherigen Feststellung des Neutralpunktes mit Hundertstelnormallösung nicht die Rede sein kann. Kammann ist es im allgemeinen gelungen, durch Nachspülen mit Aqua dest. oder physiologischer Kochsalzlösung den Versuchsfehler so zu reduzieren, daß übereinstimmende Resultate erzielt wurden. Aber auch mit Zuhilfenahme des Nachspülens sind ihm wiederholt nicht genaue Dosierungen der Normallösungen vorgekommen. Zu bemerken ist hierzu, daß Weichardt in seiner ersten Arbeit die Überlaufröhrchen auch bei Benutzung von Normallösungen entweder nicht nachgespült hat oder wenigstens diesen wichtigen Faktor in keiner Weise erwähnt hat.

Daß Seiffert mit inaktivierten Seris schärfere Resultate erhalten hat als mit ganz frischen, beruht nach Kammann darauf, daß bei den ersteren durch das Erhitzen die freie CO_2 fast vollkommen ausgetrieben wird, und daß die Bikarbonate teilweise oder völlig in Monokarbonate übergeführt und die aus dieser Reaktion resultierende freie CO_2 ebenfalls aus dem Serum entfernt wird.

Kammann gelangt auch zu der Überzeugung, daß der Seiffertsche Standardextrakt ein Unding sei; denn er sagt: „es gab in ein und demselben Luesleberextrakt kaum zwei Verdünnungen, die in Erreichung des Neutralitätspunktes nach Zusatz des Systems absolut übereinstimmten." „Die Werte für 0·1 ccm des Leberextraktes 1:10 schwanken in noch weit höheren Grenzen als die der kohlensäurefreien bzw. kohlensäurehaltigen Sera." „Es fallen diese Verschiedenheiten um so mehr ins Gewicht bei vergleichenden Untersuchungen, so daß schon aus diesem Grunde exakte quantitative Bestimmungen der Immunitätsvorgänge bei Syphilis hinfällig werden."

Kammann kommt zu dem Resultat, daß die Epiphaninreaktion nicht einen etwaigen Gehalt von Antikörpern anzeigt, sondern daß sie nur dartut, daß zwei Sera verschiedenes Absorptionsvermögen gegen Säure bzw. Basen haben, oder daß sie das gleiche Bindungsvermögen haben.

Die von Weichardt angenommene, für die höheren Serumverdünnungen rein spezifische Epiphaninreaktion konnte Kammann auch bei Verwendung von Zehntel- und Hundertstelnormallösungen nicht bestätigen, da er namentlich bei Verwendung letzterer Versuchsanordnung sowohl mit normalen als spezifischen Seris übereinstimmende Resultate erhielt.

Es sind dann noch zwei weitere Arbeiten erschienen, die mit Hilfe der Epiphaninreaktion teils praktisch, teils theoretische wichtige Fragen zu lösen versuchen. So glaubte Mosbacher (6) nachweisen zu können, daß bei hochschwangeren Meerschweinchen besonders stark positive Epiphaninkurven aufträten. Vergleicht man allerdings seine Kurven untereinander, so kann man sehr im Zweifel sein, ob man die Kurven der hochschwangeren Tiere denen der Tiere im früheren Schwangerschaftsstadium gegenüber als stärker positiv bezeichnen kann. Bei schwangeren Frauen besteht vollends gar keine Übereinstimmung der Kurven, noch eine Beziehung der Kurven zur Schwangerschaftsdauer. Trotzdem kommt Mosbacher zu dem Schluß: „Eine Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion ist möglich!"

Nachdem dann Kammann nachgewiesen hatte, daß das Vorhandensein von verschiedenen Seren in den beiden Vergleichszylindern zu großen Fehlschlüssen führen muß, erfand Weichardt eine Methode, bei der zum Schluß in beiden Zylindern der gleiche Inhalt ist. Mit Kümmel (7) zusammen untersuchte er dann nach diesem Verfahren die Organspezifität des Uveaeiweißes.

Später erschien aus der Weichardtschen Abteilung eine Arbeit von Stötter (13). Darin wird es abgelehnt, daß Versuche mit wenig verdünntem Serum, sehr verdünnten Systemlösungen, wie sie Kammann teilweise angewendet hatte, und einem nicht ganz fehlerfreien Instrumentarium zur Grundlage einer kritischen Betrachtung der Epiphaninreaktion gemacht werden, Punkte, die von uns weitgehend berücksichtigt wurden.

Es wird ferner die Epiphaninreaktion zum ersten Male so angegeben, daß zunächst Barytlauge und dann Schwefelsäure in die Bechergläser gegeben wird. Diese Versuchsanordnung wurde schon früher einem von uns in Erlangen gezeigt, ihre schriftliche Festlegung scheint uns aber von Bedeutung zu sein, weil wir beobachtet zu haben glauben, daß gerade bei dieser Ausführungsart die Einwirkung der Luftkohlensäure auf das Barytwasser in den Bechergläsern eine wesentliche Fehlerquelle bilden muß.

In der Arbeit sind unter anderem noch zwei Kurven veröffentlicht, die die Beziehungen von Diphtherietoxin und Diphtherieserum mit Hilfe der Epiphaninreaktion dartun sollen. Es wurde bei der einen Kurve Diphtherieserum mit Thymol als Konservierungsmittel, das andere Mal dasselbe Serum mit Karbolzusatz benutzt. Die Ausschläge bei den Serumverdünnungen von 10^{-4} differieren um 1 ^{ccm} n/1000 Schwefelsäure. Der Verfasser weist ausdrücklich auf das fast übereinstimmende Resultat dieser beiden Kurven hin.



Gewiß: beim Zusammenbringen von 3 ccm gesättigter Barytlösung mit 3 ccm einer auf die Barytlösung genau eingestellten Schwefelsäure sind Verschiebungen des Phenolphthalein-Umschlagspunktes um 1 ccm n 1000 Schwefelsäure überaus kleine Differenzen. Diese Differenzen haben aber Weichardt und seinen Mitarbeitern bei anderen Veröffentlichungen (6) genügt, um damit die spezifische Beeinflussung des Schwefelsäure-Barytsystems durch Antigen und Antikörpergemisch zu demonstrieren. Außerdem möchten wir auf die Differenzen der bei den Kurven bei 10^{-6} und 10^{-5}, die 5 bzw. 3 ccm betragen, aufmerksam machen.

Ganz neuerdings ist aus der Königl. Universitätspoliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Berlin eine Arbeit von Fritz M. Meyer erschienen, welche bestätigt, „daß die Epiphaninreaktion mit sehr großer Regelmäßigkeit auch bei Syphilis vorkommt". Allerdings hat Meyer auch bei nichtsyphilitischem Kontrollserum oft die Epiphaninreaktion erhalten, doch wichen diese Kurven von den typischen ab. Ebenso erhielt er bei syphilitischen Seren, wie er selbst schreibt, nicht immer so „ideale Formen" der Kuren, wie die von ihm veröffentlichte. Nach vergleichenden Versuchen und wiederholter Rücksprache, die wir kürzlich mit Hrn. Meyer gehabt haben, steht er jedoch jetzt auf einem anderen Standpunkte. Er ist nicht mehr von der Spezifität der Epiphaninreaktion bei Syphilis überzeugt und wird, wie er uns mitteilte, dies in einer demnächstigen Publikation ausdrücklich betonen.

Unsere Aufgabe war es nun, diese neuesten Ausführungen der Epiphaninreaktion einer Nachprüfung zu unterziehen. Unseren nachfolgenden Versuchen war daher zunächst die Versuchsanordnung zugrunde gelegt, wie sie einem von uns im Erlanger Hygienischen Institut gezeigt worden war.

Wir verfuhren folgendermaßen: In ein Becherglas aus Jenaer Glas kommt 0·1 ccm der Antigen- und 0·1 ccm der Antikörperlösung, in ein zweites 0·1 ccm Antigen und 0·1 ccm destill. Wasser. Ein drittes wird mit 0·1 ccm Wasser und 0·1 ccm Antikörperlösung, ein viertes mit 0·2 ccm Wasser beschickt. Dann überläßt man die Gläser mindestens 10 Minuten lang sich selbst, damit in Glas I Antigen und Antikörper aufeinander einwirken können. Nach Verlauf dieser Zeit kommt in jedes Glas 3 ccm einer möglichst konzentrierten Barytlösung, 0·1 ccm einer 1 prozentigen alkoholischen Phenolphthaleinlösung, der auf je 10 ccm 1 ccm einer 1 prozentigen Chlorstrontiumlösung zugesetzt ist, und 3 ccm einer Schwefelsäurelösung, die so eingestellt ist, daß nach ihrem Zufügen noch eine geringe Rosafärbung der Flüssigkeit bestehen bleibt. Die zum Abmessen der Flüssigkeiten verwendeten „Mikrapipetten" sind in besonderer Weise jedesmal nachzuspülen und das Spülwasser schließlich den Reaktionsflüssigkeiten zuzusetzen. Wir bemerken außerdem, daß wir bei unseren



Versuchen für jede der verschiedenen Lösungen eine besondere Mikrapipette und Überlaufröhrchen benutzten, auf deren Sauberkeit ganz besonders geachtet wurde. Nunmehr werden Glas I in Glas IV bzw. Glas II in Glas III gegossen, und die entleerten Gläser mit dem Spülwasser nachgespült, welches jetzt den entsprechenden Reaktionsflüssigkeiten zugesetzt wird. Es befindet sich dann in beiden Mischgläsern qualitativ und quantitativ dasselbe. Tritt nunmehr in Glas I—IV ein OH-Ionen Überschuß zutage, d. h. ist Glas I—IV stärker rot als Glas II—III, so nennt Weichardt den Versuch negativ, im umgekehrten Falle positiv. Der Farbenunterschied wird mit $^1/_{1000}$-Normalschwefelsäure ausgeglichen und der Versuch in einer Kurve aufgezeichnet. Dies geschieht in der Art, daß die $^1/_{10}$ ccm der n/1000 Schwefelsäure, die in Glas II—III hinzugefügt werden müssen, um gleiche Farbe herzustellen, oberhalb der Abszisse, die in Glas I—IV zuzusetzenden unterhalb der Abszisse eingetragen werden. Charakteristisch für die Epiphaninreaktion soll nun sein, daß bei steigender Verdünnung des Antikörpers die Reaktion zunächst meist negativ ist, dann positiv wird, und schließlich zum Negativen zurückkehrt.

Zunächst suchten wir nun die Fehlergrenzen dieser Versuchsanordnung festzustellen. Hierüber finden sich in den Weichardtschen Arbeiten und denen seiner Schüler keinerlei Angaben.

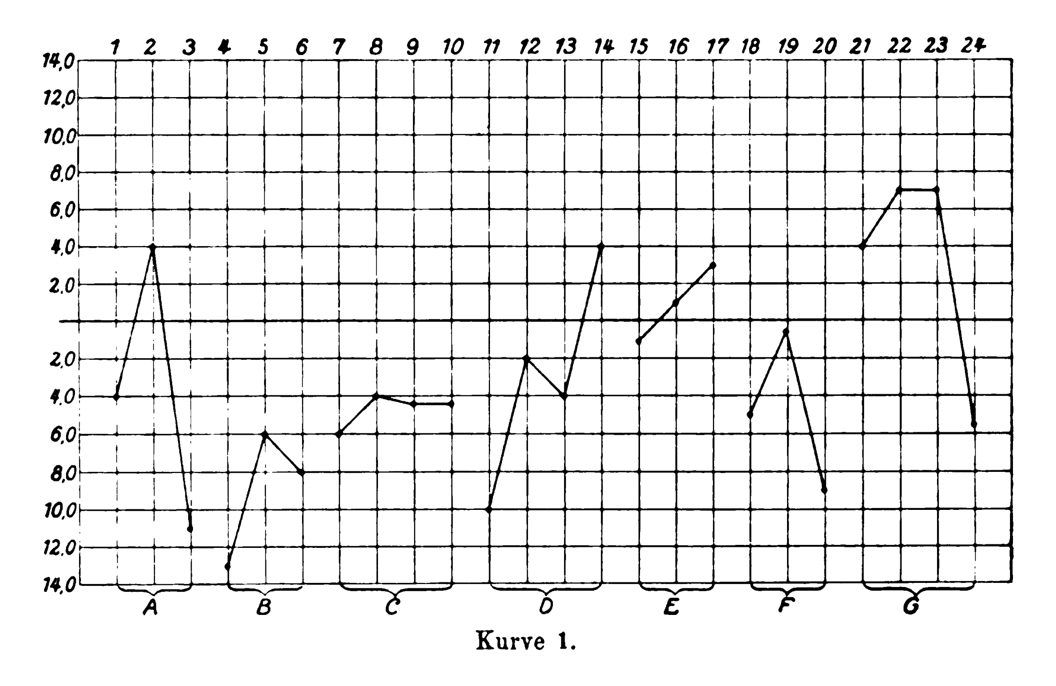
Wir haben zu diesem Zwecke eine große Reihe blinder Versuche ausgeführt, nachdem wir uns vorher mit der Handhabung der Mikrapipette genau vertraut gemacht hatten. Wir verfuhren dabei genau nach der vorstehenden Vorschrift, nur fügten wir kein Antigen und Antikörper den Gläsern hinzu. Es hätten dann nach dem Zusammengießen der Gläser I—IV bzw. II—III die beiden resultierenden Gläser gleich rot sein müssen. Dies war jedoch nie der Fall, vielmehr erhielten wir unter anderem folgende Werte:

1 — 4·0	6 — 8·0	11 —10·0	15 — 1·0	20 — 9·0
2 + 4·0	7 — 6·0	12 — 2·0	16 + 1·0	21 + 4·0
3 —11·0	8 — 4·0	13 — 4·0	17 + 3·0	22 + 7·0
4 —13·0	9 — 4·4	14 + 4·0	18 — 5·0	23 + 7·0
5 — 6·0	10 — 4·4		19 — 0·5	24 — 5·5

Es ergab sich also, daß trotz Benutzung der Mikrapipetten und trotz sorgfältigsten Nachspülens derselben Abweichungen beim Austitrieren bis zu 13 ccm n/1000 Schwefelsäure unterlaufen waren. Größenteils liegen die Werte um 5·0 ccm. Die Ursache der Abweichung ist zur Hauptsache in der Einwirkung der Luftkohlensäure auf die Barytlösung zu suchen, die nie ganz auszuschalten ist, selbst wenn man die Gläser bedeckt und den Deckel nur während des Einpipettierens lüftet.



Es ist auch bei derartigen Einwirkungen eine Abweichung von 5·3 ccm n/1000 Schwefelsäure, die bei Verwendung von 6 ccm n/3 Barytlösung noch nicht ganz einem Fehler von 0·016 ccm n/3 Lösung entspricht, relativ betrachtet gar nicht viel, sie ist aber groß genug, um das Zustandekommen von Kurven bei der „Epiphaninreaktion" vollkommen zu erklären. Wir haben die so erhaltenen Werte kurvenmäßig aufgezeichnet. Hierbei zeigt es sich nun, daß man so typische Kurven erhalten kann (Kurve 1, *A*, *G*).



Kurve 1.

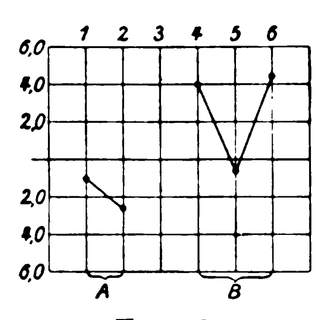
Bei diesen Versuchen zeigte sich ferner, wie wichtig das Nachspülen der Pipetten ist; denn zuweilen kam es vor, daß die Mischgläser zunächst entfärbt waren, nach Zusatz des Spülwassers aber wieder rot wurden. Hieraus ist ersichtlich, daß in den ersten Weichardtschen Arbeiten, wo nicht nachgespült, und teilweise noch stärker konzentrierte Lösungen benutzt wurden, mit sehr großen Fehlern gearbeitet sein muß, und es ist erstaunlich, wie sich trotz dieser Fehlerquellen Weichardt von der Spezifität der Epiphaninreaktion überzeugen konnte.

Es wäre ja nun möglich, daß durch die Einwirkung von Antigen und Antikörper aufeinander vor dem Entstehen der Bariumsulfatteilchen der Unterschied zwischen den beiden Gläsern größer würde. Deswegen haben wir einige Versuche mit Diphtherietoxin und Diphtherie-Antiserum gemacht. Es wurden stets zwei Versuche mit denselben Serumverdünnungen und den gleichen Lösungen zu gleicher Zeit gemacht. Wir erhielten z. B. folgendes Ergebnis:



Toxin	Antitoxin	Versuch A	Versuch B
10^{-2}	10^{-2}	— 1·0	+ 4·0
10^{-2}	10^{-3}	— 2·6	— 0·6
10^{-2}	10^{-4}	—	+ 4·4

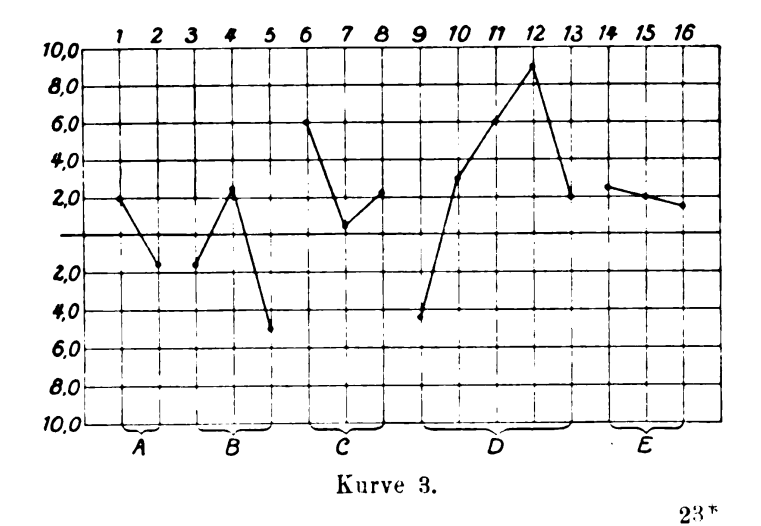
Da wir also weder übereinstimmende Werte für die Versuche mit gleichen Serumverdünnungen erhielten, noch typische Kurven erzielen konnten, wie Kurve 2 zeigt, dagegen alle erhaltenen Werte innerhalb der Fehlergrenze fielen, verließen wir diese Versuchsanordnung.



Kurve 2.

Für unsere weiteren Versuche bedienten wir uns dann der Anordnung, wie sie Weichardt in Nr. 43 der Berliner klin. Wochenschr., 1911, beschrieben hat. Der Unterschied dieser Versuchsanordnung gegenüber der zuerst befolgten liegt darin, daß jetzt, nachdem Antigen und Antikörper aufeinander eingewirkt hatten, zuerst die Schwefelsäure in die Gläser gefüllt wurde und erst zum Schluß die Barytlösung. Es kann dann die Kohlensäure der Luft nur kürzere Zeit auf die Barytlösung einwirken, und es lag daher die Vermutung nahe, daß sich die Fehlergrenzen dann verengern würden. Dies war auch in der Tat der Fall. Bei 16 blinden Versuchen erhielten wir folgende Ergebnisse:

1 + 2·0	5 — 5·0	9 — 4·4	13 + 2·0
2 — 1·5	6 + 6·0	10 + 3·0	14 + 2·5
3 — 1·5	7 + 0·5	11 + 6·0	15 + 2·0
4 + 2·5	8 + 2·2	12 + 9·0	16 + 1·5



Kurve 3.

Die gefundenen Abweichungen der Mischgläser voneinander lagen also jetzt um 3·0 ccm n/1000 Schwefelsäure herum. Aber auch diese wesentlich geringeren Abweichungen reichen schon hin, um Kurven entstehen zu lassen, die den von Weichardt als typisch bezeichneten durchaus gleichen (siehe Kurve 3, *B*, *D*).

Auch bei dieser Versuchsanordnung ist der Einfluß der Luftkohlensäure keineswegs ganz auszuschließen. Da ja immer etwas Barytwasser im Überschuß vorhanden war, kann natürlich auch nach der Bildung der Bariumsulfatteilchen die Kohlensäure noch einwirken.

Wir haben dann nach dieser Methode Versuche unter Verwendung von albumosefreiem Tuberkulin und Antituberkuloseserum sowie mit Diphtherietoxin und Diphtherie-Antiserum ausgeführt. Die Ergebnisse waren folgende:

Tuberkulin — Antituberkuloseserum.

Toxin	Antitoxin	Versuch vom 5. XII. 1911		Versuch vom 12. XII. 1911	
		A	B	A	B
10^{-2}	10^{-2}	—	+ 4·0	—	—
10^{-2}	10^{-3}	+ 3·5	+ 3·5	—	—
10^{-2}	10^{-4}	+ 0·5	— 3·0	± 0	— 1·5
10^{-2}	10^{-5}	— 4·0	— 4·5	—	—
10^{-2}	10^{-6}	— 5·0	+ 2·5	—	+ 2·5
10^{-2}	10^{-8}	—	—	+ 0·5	+ 4·5

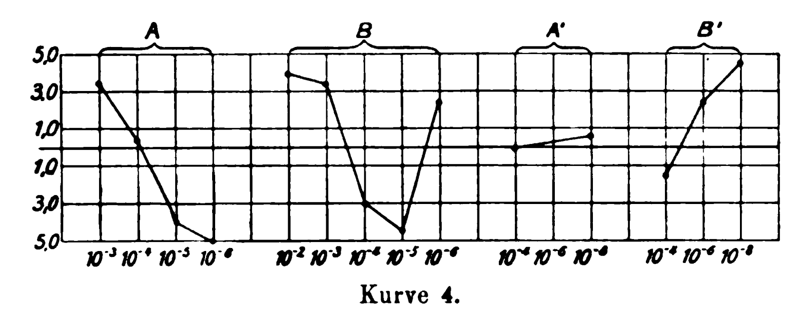
Diphtherie-Toxin — -Antitoxin.

Toxin	Antitoxin	Versuch vom 28. XI. 1911		Versuch vom 11. XII. 1911	
		A	B	A	B
10^{-2}	10^{-2}	— 2·5	— 2·0	—	—
10^{-2}	10^{-3}	— 2·0	+ 7·5	—	—
10^{-2}	10^{-4}	+ 4·5	+ 1·5	+ 5·0	+ 2·0
10^{-2}	10^{-5}	± 0	— 2·0	—	—
10^{-2}	10^{-6}	+ 0·5	— 6·0	— 2·0	— 2·0
10^{-2}	10^{-8}	—	—	+ 1·5	+ 2·0

Die Resultate aller dieser 30 Versuche lagen also, ebenso wie bei den Versuchen nach der zuerst befolgten Methode, innerhalb der geringeren Fehlergrenzen. Nur zweimal fanden wir bei Versuchen mit gleichen Verdünnungen, die zu gleicher Zeit gemacht wurden, übereinstimmende Resultate.

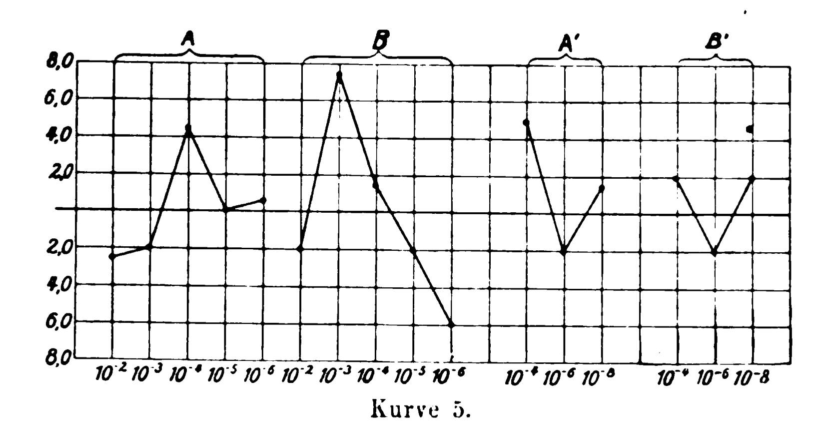


Der Charakter der erhaltenen Kurven war dabei, wie Kurve 4 und 5 beweisen, jedesmal ein anderer und entsprach nicht dem von Weichardt als typisch beschriebenen. Bemerkt soll hier noch werden, daß wir bei den Versuchen vom 11. XII. und 12. XII. nur deswegen so große Sprünge



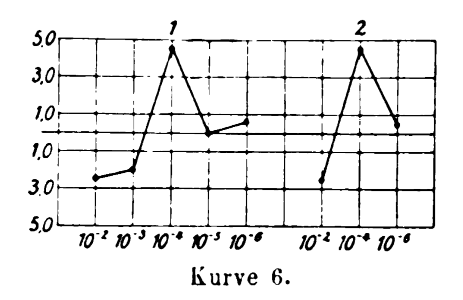
Kurve 4.

bei der Verdünnung des Antiserums machten, weil in den meisten der neueren Arbeiten aus dem Weichardtschen Institute dies Verfahren angewandt wird. Es war uns wohl bewußt, daß durch dies Verfahren unter Umständen ein ganz falsches Bild entstehen kann. Kurven, bei



Kurve 5.

denen nur drei Punkte, die noch dazu so weit auseinanderliegen, bestimmt sind, müssen als ganz unbeweisend bezeichnet werden, was hier ausdrücklich hervorgehoben sein möge. Zur Veranschaulichung dieser Behauptung sei hier noch einmal die Kurve 5 *A* wiederholt.



Kurve 6.

Verzeichnet man nur die Verdünnungen 10^{-2}, 10^{-4}, 10^{-6}, so ergibt sich die im Weichardtschen Sinne typische Kurve 6_2, während sich bei Aufzeichnung der Verdünnungen 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} die durchaus atypische Kurve 6_1 ergibt.

Versuche in fest verschlossenen Erlenmeyerkölbchen ergaben bei blinder Ausführung ebenfalls Differenzen im Säure- bzw. Alkaligehalt der beiden Endmischungen. Offenbar genügte schon das Öffnen des Verschlusses beim Einpipettieren, um die Luftkohlensäure einwirken zu lassen.

Den Einfluß der Luftkohlensäure kann man deutlich demonstrieren, indem man eine Mischung von Schwefelsäure und Barytwasser einmal unmittelbar nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen und einmal etwa 10 Minuten danach titriert.

Die beiden Titerwerte stimmten um so genauer überein, je weniger Barytwasser im Überschuß vorhanden war. Je genauer Barytwasser und Schwefelsäure aufeinander eingestellt waren, um so kleiner wurden dann auch die Titerdifferenzen. So brauchten einmal 3 ccm Schwefelsäure + 3 ccm $Ba(OH)_2$ unmittelbar nach ihrer Mischung 26·8 ccm n/1000 H_2SO_4 zur Entfärbung des zugesetzten Phenolphthaleins, während eine andere gleichgroße Mischung derselben Lösungen nach 10 Minuten langem Stehen nur 21·0 ccm n/1000 H_2SO_4 brauchten. Dagegen differierte eine andere Schwefelsäure-Barytmischung, die nur 2 ccm n/1000 $Ba(OH)_2$ im Überschuß enthielt, nach 10 Minuten langem Stehen nur um 1·3 ccm n/1000 H_2SO_4. Dieselbe Mischung enthielt in einem geschlossenen Gefäß nach 10 Minuten langem Stehen nur 1·4 ccm n/1000 $Ba(OH)_2$ im Überschuß. Während der 10 Minuten saß ein Experimentator nicht vor den Gläsern, so daß also nur die etwa 0·4 Promille der im Untersuchungsraume vorhandenen Luftkohlensäure auf das Barytwasser einwirken konnten, während bei den eigentlichen Versuchen ja noch die Ausatmungsluft des Untersuchenden mit 4 Prozent CO_2 in Betracht kommt. Die Technik wurde weiter dahin umgeändert, daß nicht der Reihe nach in die Gläser I—IV zunächst H_2SO_4 und dann Barytlauge gegeben wurde, sondern jedes Glas wurde einzeln erst mit Schwefelsäure und unmittelbar nach dem Ausspülen der Schwefelsäurepipette mit Barytwasser beschickt. Von den Pipetten wurde außerdem die an ihrer Außenwand noch etwa haftende Säure oder Lauge jedesmal in gesättigter Kochsalzlösung abgespült. Die Fehlergrenzen bei blinden Versuchen wurden jetzt ganz außerordentlich klein. Der Säuregehalt der beiden Endmischungen, die ja je 6 ccm n/3 H_2SO_4 und 6 ccm n/3 $Ba(OH)_2$ enthielten, differierte im Durchschnitt nur um 1·2 ccm n/1000 H_2SO_4, d. h. um 0·0036 ccm einer n/3 H_2SO_4, während der größte beobachtete Ausschlag 2·2 ccm n/1000 H_2SO_4 betrug.



Wir erhielten also bei blinden Versuchen ganz minimale Ausschläge, aber je kleiner diese Ausschläge wurden, um so mehr schrumpften auch die Kurven der Epiphaninreaktionen zusammen, bei denen Antigen und Antikörper verwendet wurden.

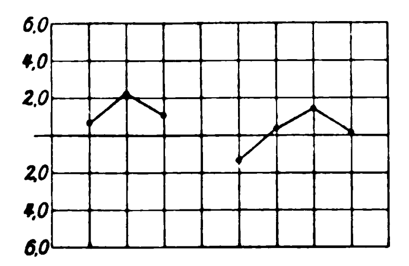
Eine spezifische Beeinflussung des Schwefelsäure-Barytsystems, die außerhalb der Fehlergrenzen lag, wurde nie beobachtet.

Denjenigen Bechergläsern, die das Antigen enthielten, wurde, um einer neuerdings von Weichardt gestellten Forderung zu genügen, Antikenotoxin hinzugesetzt.

Wir lassen einige Kurven von blinden Versuchen und Epiphaninreaktionen folgen, die beweisen, daß auch jetzt wieder die Ausschläge der Epiphaninreaktion innerhalb der Fehlergrenze liegen.

Blinde Versuche.

Beispiel:



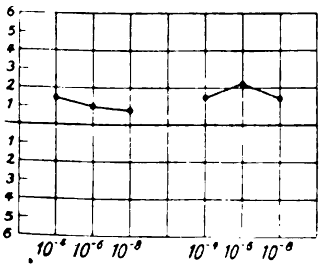
Diphtherietoxin — Diphtherieantiserum.

Toxin verd.	Antiserum verd.	
10^{-2}	10^{-4}	+ 1·5
10^{-2}	10^{-6}	+ 1·0 ccm n/1000 H_2SO_4
10^{-2}	10^{-8}	+ 0·8

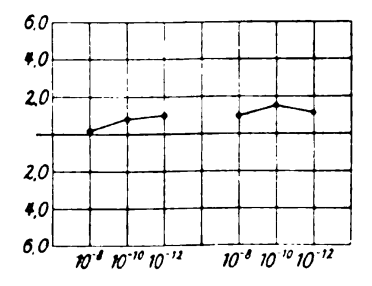
Diphtherietoxin — Normal-Pferdeserum.

Toxin	Serum	
10^{-2}	10^{-4}	+ 1·5
10^{-2}	10^{-6}	+ 2·2 ccm n/1000 H_2SO_4
10^{-2}	10^{-8}	+ 1·5

Diphtherietoxin-
Antiserum Normal-Pferdeserum



Lues.





Es wurden ferner noch Versuche mit alkoholischem Extrakt aus syphilitischer Fötalleber und Serum von syphilitischen Patienten (Wassermannsche Reaktion positiv) ausgeführt. Auch diese verliefen innerhalb der Fehlergrenzen.

Alkoholischer Luesextrakt — Luesserum Wassermann +.

Extrakt	Serum	
0·2 : 10·0	10^{-8}	+ 0·2
„	10^{-10}	+ 0·9 ccm n/1000 H_2SO_4
„	10^{-12}	+ 1·0

Extrakt	Serum	
0·2 : 10·0	10^{-8}	+ 1·0
„	10^{-10}	+ 1·5 ccm n/1000 H_2SO_4
„	10^{-12}	+ 1·2

Reaktionen mit normalem Serum ergaben ebenfalls Kurven, die den vorhergehenden fast völlig gleichen.

Ein Teil dieser Versuche verlief ständig positiv. Wir fanden die Ursache hierfür in der Aufstellungsart der Bechergläser. Stehen nämlich Glas I und IV mit ihren Spülgläsern vor Glas II und III, also dem Untersuchenden näher, so sind sie natürlich der Kohlensäure der Ausatmungsluft mehr ausgesetzt als die entfernteren Gläser II und III, und es bildet sich in ihnen mehr kohlensaurer Baryt.

Die starken Syphilis-Serumverdünnungen wurden von uns nur deshalb gewählt, weil sie von anderer Seite gerade für den spezifischen Ausfall der Epiphaninreaktion bei Syphilis als erforderlich bezeichnet wurden.

Zusammenfassung.

Die Ausschläge bei der Epiphaninreaktion in ihrer neuesten Ausführung werden zum geringen Teil durch Meßfehler, zum weitaus größeren Teil durch den Einfluß der Luftkohlensäure auf das Bariumhydrat bewirkt.

Diese Fehlerquellen sind imstande, bei „blinden Versuchen“ Kurven zu zeitigen, die denen von Weichardt als spezifisch für die Epiphaninreaktion bezeichneten durchaus gleichen können. Durch besondere Maßnahmen lassen sich die Fehlergrenzen auf ein Minimum beschränken. Je kleiner indessen die Ausschläge bei blinden Versuchen werden, um so mehr schrumpfen auch die Kurven der Epiphaninreaktion mit Antigen und Antikörper zusammen. Sie liegen alle innerhalb der jedesmaligen Fehlergrenzen.



Eine spezifische Beeinflussung der bei der Epiphaninreaktion angewandten großen Quantitäten von Schwefelsäure- und Barytlösungen durch die bei der Reaktion üblichen sehr kleinen Mengen von Antigen-Antikörperverbindung gibt es nicht.

Die Epiphaninreaktion kann daher weder einen Anspruch darauf erheben, bisher unbekannte Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper aufgedeckt zu haben, noch scheint sie geeignet, diese Vorgänge dem chemischen Verstehen näher zu bringen.

Es kann nicht gelingen, mit dieser Methode Schwangerschaftsdiagnosen vorzunehmen oder Typhusbazillen im Wasser aufzufinden. Auch muß der Versuch, damit die Organspezifität des Uveaeiweißes zu demonstrieren, als aussichtslos bezeichnet werden.

Literatur.

1. R. Kraus und Amiradžibi, Über den Mechanismus der Antitoxinwirkung. *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1910. Bd. VI.
2. Weichardt, Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperbindung in vitro. *Münchener med. Wochenschrift*. 1911. Nr. 31. (Siehe hier auch weitere Literaturangaben.)
3. Derselbe, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. 1910. Bd. VI.
4. Derselbe, *Über Ermüdungsstoffe*. Stuttgart 1910.
5. Schroen, Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion. *Münchener med. Wochenschrift*. 1910. Nr. 38.
6. Mosbacher, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1911. Nr. 22.
7. Weichardt und Kümmel, *Münchener med. Wochenschrift*. 1911. Nr. 32.
8. Seiffert, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1910. Nr. 50.
9. Weichardt, *Ebenda*. 1911. Nr. 4.
10. Kammann, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. Bd. XI. Hft. 2.
11. Ascoli, *Münchener med. Wochenschrift*. 1910. Nr. 2.
12. Traube, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1911. Nr. 5 und 8.
13. Stötter, *Zeitschrift für Immunitätsforschung*. Teil I. Bd. XI. Hft. 6.
14. Meyer, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1912. Nr. 7.



[Aus dem Hospital der Senembah Maatschappy in Deli-Sumatra.]

Die Wassermann'sche Reaktion bei Ulcus tropicum und der Wert der verschiedenen Antigene in den Tropen.

Von

Dr. **W. Schüffner**.

Nachdem sich herausgestellt hatte, daß der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion, den Much und Eichelberg bei Scharlach wahrnahmen, nur auf der Eigenheit mancher Antigene beruht und sich daher vermeiden ließ, bleiben von den praktisch wichtigen Krankheiten nur die Lepra und die Malaria, welche imstande sind, ein die Lues vortäuschendes positives Resultat der Wassermannschen Reaktion zu bedingen. Über den Prozentsatz der dabei vorkommenden sogenannten unspezifischen Hemmungen gehen die Angaben allerdings auseinander. So berichtet G. Meier über 78 Prozent positiver Reaktionen bei Malaria, Böhm nur von 35 Prozent, Bärmann in Deli über 10 Prozent, und ich selbst fand nur 8 Prozent. Ähnlich schwanken die Zahlen bei Lepra (Meier 70 Prozent, Akerberg, Almquist und Jundell 15 Prozent, Bärmann 40 Prozent).

Die unspezifische Hemmung an sich, sodann aber auch die wenig übereinstimmenden Angaben der Autoren, aus denen sich keinerlei Gesetzmäßigkeit ableiten läßt, bedeuten für Gegenden, wo man mit jenen Krankheiten rechnen muß, eine erhebliche Erschwerung.

Nun muß nach meinen Erfahrungen in den Tropen noch eine dritte Krankheit als reiche Quelle unspezifischer Reaktionen angereiht werden, das Ulcus tropicum. Durch die Untersuchungen von Prowazek, Keysselitz und Mayer ist es sehr wahrscheinlich geworden, daß in der



Ätiologie auch dieses Leidens eine Spirochäte (Sp. Schaudinni Prow.), vielleicht in Symbiose mit dem Bacillus fusiformis (Vinzent) eine Rolle spielt. Es war daher von vornherein interessant, zu sehen, wie sich hierbei die Wassermannsche Reaktion verhalten würde.

106 Leute mit Ulcus tropicum, bei denen im übrigen Lues auf Grund von Status, Anamnese und jahrelanger Beobachtung ausgeschlossen werden konnte, hatten in 86 Prozent der Fälle eine mehr oder weniger ausgesprochene positive Reaktion. Die ersten Fälle waren so überraschend, daß ich geneigt war, an der Diagnose „Ulcus tropicum" zu zweifeln und doch die Komplikation mit Lues oder Framboesie anzunehmen, bis die große Regelmäßigkeit des positiven Ausfalles, sowie endlich ein weiteres sichtbares Zeichen, das sogleich besprochen werden soll, alle Zweifel verscheuchten.

Über die Bildung des die Hemmung bedingenden Körpers kann ich bisher soviel aussagen, daß sie sehr rasch nach dem Entstehen des Geschwürs beginnen muß. Bei zwei Leuten, deren Geschwür ich vom Tage des Entstehens an verfolgte, trat der Umschlag am 4. (bzw. 6.) Tage ein. Nach der Heilung der Geschwüre verschwindet die Reaktion in einzelnen Fällen sehr bald, in der Regel aber hält sie sich länger; ich beobachte sie jetzt bei einzelnen Leuten noch 1 Jahr nach dem Abheilen. Da mir ein großer Teil der Kranken auch später noch zugänglich sein wird, werde ich seinerzeit genauere Angaben machen können.

Das Besondere an dieser Beobachtung nun ist, daß sich dieser positive Ausfall nur mit wässerigem Extrakt aus luetischer Fötalleber erhalten läßt.

Alle meine alkoholischen Extrakte, aus normalem Menschenherz dargestellt, gaben einen nahezu vollkommen negativen Ausschlag, so daß den 86 Prozent positiver Reaktion mit wässerigem nur 3 Prozent mit alkoholischem Normalextrakt gegenüberstehen. Und bei den 3 Prozent kann es sich natürlich auch um latente Syphilis gehandelt haben, die der Feststellung entging.

Die Möglichkeit, daß ein zufällig abnorm ausgefallener Extrakt die Ursache der Erscheinung war, trat in den Hintergrund, nachdem ein zweiter wässeriger Extrakt (vom August 1911) die unspezifische Hemmung noch kräftiger gab. Dieses zweite Antigen (Nr. XIV) war auch luetischen Seris gegenüber sehr wirksam; es konnte bis zu einer Dose von 0·025 (auf Kubikzentimeter-Dosen berechnet) gebraucht werden, während das erste schon bei 0·05 an der Grenze seiner Kraft war. Qualitativ waren beide homolog. Zwei weitere Extrakte, zu deren Herstellung ich Gelegenheit hatte, erwiesen sich leider als völlig unbrauchbar, desgleichen ein europäisches Präparat, das mir Dr. Leber während seines Aufenthaltes



in Deli (Südsee- und Sumatra-Expedition von Leber und Prowazek) freundlichst zur Verfügung stellte; auf der $1^1/_2$ jährigen Reise hatte es seine Kraft total eingebüßt. Hierzu möchte ich bemerken, daß sich meine eigenen Antigene bis jetzt 6 (bzw. 13) Monate unverändert gehalten haben, bei einer Zimmertemperatur von 25 bis 29° aufbewahrt, aber vor Licht geschützt. Damit ist ihre Haltbarkeit unter normalen Verhältnissen in den Tropen, wo man meines Wissens wässerige Extrakte bisher nicht verwendete, sichergestellt.

Die Annahme, daß es sich bei diesen unspezifischen Reaktionen um eine generelle Abweichung der wässerigen Extrakte handle, gewann durch eine weitere Beobachtung an Sicherheit: bei Malaria und Lepra nämlich liegen die Verhältnisse ganz ähnlich.

Aus der Zeit, wo ich nur alkoholische Extrakte, die sich ja jederzeit leicht herstellen lassen, zur Verfügung hatte, stehen unter 120 Malariakranken nur 10 (8 Prozent) mit positiver Reaktion verzeichnet. Diese Zahl stieg auch nicht, als das Blut zur Untersuchung im Anfall entnommen wurde (im Gegensatz zu einer Angabe von Bärmann). Die Phasen der Krankheit scheinen also auf die Reaktion ohne Einfluß zu sein. Der Prozentsatz positiver Reaktionen ging aber bis auf 79 Prozent in die Höhe (unter 87 Kranken), nachdem mit wässerigem Antigen gearbeitet wurde. Diese Ziffer stimmt auffallend überein mit der von G. Meier gefundenen von 78 Prozent; da Meier ausschließlich wässerigen Extrakt verwendete, so darf ich seine Angabe als eine weitere Bestätigung der besonderen Eigenschaft wässeriger Antigene heranziehen.

Unter den 87 Malariakranken, die sämtlich Parasiten im Blute hatten, waren alle Arten der Krankheit vertreten, und zwar hatten von

54	Fällen von Malaria tertiana	: 45	positive Reaktion	= 81 Prozent
9	„ „ „ quartana	: 7	„ „	= 78 „
22	„ „ „ perniciosa	: 17	„ „	= 77 „
2	„ „ M. tert. + quart.	: 0	„ „	= 0 „ .

Die verschiedenen Malariatypen geben demnach einen annähernd gleichen Ausschlag. Ob in den zwei Fällen von Mischinfektion mit negativer Reaktion ein Zufall vorliegt, oder ob sich hier die Zusammenwirkung zweier artverschiedener Hemmungskörper in einem Unwirksamwerden ausprägt, müssen erst weitere Beobachtungen ergeben.

Unter den Leuten befanden sich Kranke in allen Stadien der Krankheit, also sowohl akute wie chronische Fälle. Die unspezifische Reaktion scheint auch hier sehr früh eingetreten zu sein; ich war bis jetzt wenigstens noch nicht so glücklich, bei Leuten mit Parasiten im Blute den Umschlag verfolgen zu können. Doch verfüge ich über Beobachtungen,



wo zufällig kurz vor der Infektion ein negativer Ausfall festgestellt worden war, so daß man mit ziemlicher Sicherheit behaupten darf, daß die Malariainfektion die Ursache der veränderten Reaktionsfähigkeit des Blutes war.

Nachdem die Parasiten aus dem Blute verschwunden sind, hält sich die Umstimmung des Blutes noch einige Zeit; ich verfolge auch hier Leute schon seit 7 Monaten, bei denen nach der Infektion die unspezifische Hemmung geblieben ist. Inwieweit hier die Latenz der Infektion, oder ihre Heilung, oder das Chinin auf das Verhalten der Reaktion von Einfluß ist, wird eine Arbeit für sich erfordern. Für hier ist es jedenfalls von Bedeutung, zu wissen, daß auch nach dem Latentwerden des Prozesses seine Wirkung noch lange nachklingen kann.

Bei der Lepra laufen die beiden Antigene nicht ganz soweit auseinander. Mit alkoholischem Extrakt erhielt ich unter 32 Fällen tuberöser Lepra 20 Prozent, mit wässerigem Extrakt 81 Prozent Hemmungen, die ihrer überwiegenden Mehrzahl nach wohl als unspezifisch angesehen werden müssen. Ich sage „überwiegend", denn die Feststellung, ob neben Lepra nicht noch Lues vorlag, ist nicht so einfach und vor allem nicht bei einmaliger poliklinischer Beobachtung, zu der ich nur Gelegenheit hatte, durchzuführen. Macht auch im allgemeinen der Inländer kein Hehl aus seiner Geschlechtskrankheit, so daß man weniger mit Lügen zu rechnen hat, um so leichter ist es bei einem Leprösen möglich, daß er, schon hautkrank, die neu dazukommende Krankheit übersah, und daß er darum eine irreleitende Antwort gibt. Es mögen daher gerade unter den Leprösen und speziell unter den 20 Prozent Hemmungen mit alkoholischem Extrakt mehr latente Luetiker sein als unter den anderen Gruppen. Aber das kann doch an dem Ergebnis nichts ändern, wonach bei Lepra auch der alkoholische Extrakt häufiger unspezifisch wirkt.

Unter solchen Umständen war es anfangs recht schwer, über die Schärfe der verschiedenen Antigene in den Tropen ein Urteil zu bekommen. Und hier ist ja die Sachlage durch das Vorkommen einer zweiten Spirochätose, der Framboesie von vornherein kompliziert. Jetzt erst, nachdem sich die Reaktionsbedingungen der verschiedenen Krankheiten geklärt haben, tritt auch hier die Überlegenheit des wässerigen Extraktes für die Diagnose der Lues greifbar zutage. Ausschlaggebend waren nach dieser Richtung hin für mich Fälle von Primäraffekten, wo wässeriger Extrakt frühzeitiger hemmte, und andere, besonders wichtige, wo er bei behandelter oder gar manifester Lues positiv anzeigte, während der alkoholische indifferent blieb. Die Anschauung von v. Wassermann und Meier, Bruck, Plaut u. a., daß zur vollen Ausnutzung der Leistungsfähigkeit der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion der wässerige Extrakt gehöre, besteht demnach auch für die Tropen zu Recht.



Mit ebensolcher Bestimmtheit muß ich daran aber den zweiten Satz anfügen, daß es ganz unzulässig ist, in den Tropen die Wassermannsche Reaktion allein mit einem wässerigen Extrakte anzusetzen. Wo drei mehr oder weniger verbreitete Krankheiten eine der Lues zu drei Vierteln in der Höhe gleichkommende Zahl von Hemmungen geben, würde die Reaktion mit wässerigem Extrakt allein so unspezifisch werden, daß sie für die Praxis allen Wert verlieren müßte. Für die Tropen ist es daher eine erste Forderung, mit dem ungleich spezifisch schärfer reagierenden Alkoholextrakt zn arbeiten, der den Gesunden davor bewahrt, für einen Luetiker angesehen zu werden. Diesem bedeutenden Vorteil gegenüber kommt die geringe Einbuße an diagnostischer Schärfe, die sich hier auf etwa 8 Prozent stellte, gar nicht in Betracht. Außerdem läßt sich hiervon ein Teil noch wieder einholen durch die Wechselmannsche Methode, welche die Komplementoidverstopfung vermeidet.

Will man aber nicht auf den wässerigen Extrakt verzichten, so darf es nur geschehen unter gleichzeitiger Verwendung von alkoholischen Extrakten, und mit dieser Kombination kann die Wassermannsche Reaktion auch in den Tropen zu ihrer vollkommenen, ja vielleicht selbst zu erhöhter Leistungskraft zurückgeführt werden. Die Resultate wenigstens, welche ich mit dieser Kombination erzielte, waren so günstige, daß ich sie in meinem Laboratorium dauernd beibehalten habe. Es werden parallele Reihen mit wässerigem und alkoholischem Antigen angesetzt, wobei der letztere als Kontrolle für den weit über das Ziel hinausschießenden wässerigen Extrakt zu dienen hat. Aber außerdem erlangen nun auch die ungleichen Ausschläge der Reaktion, die früher für mich wertlos waren, eine gewisse Bedeutung.

Es sind vier Variationen möglich, und zwar:

1. Die negative Reaktion beider Antigene verdient in unbehandelten Fällen alles Vertrauen, Syphilis kann dann mit sehr großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. War eine Behandlung vorausgegangen, so muß das negative Resultat mit großer Reserve aufgenommen und zum mindesten weiter kontrolliert werden.

2. Ist die Reaktion beiderseits positiv, so darf man mit Fug und Recht allen Zweifel an der luetischen Infektion beiseite lassen. Die Reaktion hat sich auch in den Tropen als ein viel sichererer Wegweiser gezeigt, wie alle Anamnese oder klinische Untersuchung. Nur heißt es hier in Sumatra bei positiver Reaktion stets: „Lues oder Framboesie“. Welche Krankheit von beiden vorliegt, ist allerdings trotz großer Sachkenntnis und trotz Berücksichtigung aller klinischen und anamnestischen Momente nicht in allen Fällen zu entscheiden. Wenn ich daran erinnere, daß noch



nach 30, 40 und mehr Jahren bei 59 Prozent aller Framboetiker eine positive Reaktion angetroffen wird als Beweis der Latenz des Prozesses, und hinzufüge, daß in vielen Gegenden des Archipels das Volk bis zu 90 und 100 Prozent von Framboesie durchseucht ist, so kann man sich eine Vorstellung machen, wie oft uns Tropenärzten eine positive Reaktion bei anscheinend Vollgesunden unter die Hände kommt!

3. Der wässerige Extrakt zeigt negativ, der alkoholische positiv an, ein Bild, das man in selteneren Fällen erhält, die einer besonderen Besprechung bedürfen: Hier sei nur erwähnt, daß es sich dabei um Framboesie handelt, wo auffallenderweise der wässerige Extrakt versagt, und daß hierin vielleicht ein neuer Beweis liegt für die Artverschiedenheit der beiden Spirochätosen.

4. Der wässerige Extrakt zeigt positiv, der alkoholische negativ an. Zuerst muß dann die Frage nach einer Lues (bzw. Framboesie) erledigt werden. Nach meinen Erfahrungen — ich sehe jetzt auf die Resultate von 1800 Untersuchungen nach der kombinierten Methode zurück — kommt dieser Fall nur bei einer entstehenden oder einer behandelten Lues vor. Für beide ist der Wasserextrakt das feinere Reagens; die unbehandelte, bzw. die bis dahin übersehene Lues wird auch durch den alkoholischen Extrakt angezeigt. Durch diese Einschränkung erhält die klinische Untersuchung eine leichter zu lösende Aufgabe.

Wenn auf diesem Wege die Syphilis hat ausgeschaltet werden können, so darf der Plus-minus Ausfall der Reaktion (wässeriger Extrakt +, alkoholischer Extrakt —) auf das Bestehen einer der drei besprochenen Krankheiten bezogen werden. Davon kommt dem Ulcus tropicum die geringste praktische Bedeutung zu; zur Diagnose und zur Behandlung dieses lokalen Leidens hat man keine Wassermannsche Reaktion nötig. Nur als Fehlerquelle muß man es kennen. Die Diagnose der Malaria und der Lepra aber, die sich in ihrem latenten Stadium oder mangels auffallender Erscheinungen so leicht unserer Kenntnis entziehen, erhält durch die richtige Deutung des Plus-minus-Resultates ein wertvolles Hilfsmittel mehr. Als solches hat es sich mir mannigfach bewährt.

Diesen besonderen Reaktionsbedingungen wird man auch in Europa alle Aufmerksamkeit schenken müssen, wenn es sich um die serologische Untersuchung von Überseern handelt.



Nachtrag.

Durch Vermittlung von Hrn. Prof. Claus Schilling und durch die besondere Liebenswürdigkeit von Hrn. Dr. G. Meier (Institut „Robert Koch" zu Berlin) bin ich neuerdings in den Besitz mehrerer Standard-Antigene gelangt. Beiden Herren spreche ich für ihr Entgegenkommen auch hier meinen verbindlichsten Dank aus.

Ich erhielt zwei wässerige und einen alkoholischen Extrakt aus luetischer Fötalleber. Wie die ersten Versuche ergaben, hatten sie auf der Überfahrt nichts von ihrer Kraft eingebüßt, im Gegenteil, bei dem zweiten wässerigen Antigen, Berlin IV, hatte eher eine Zunahme gegenüber der vermerkten Gebrauchsdosis stattgefunden, es war fast noch einmal so stark als mein Antigen XIII, während Berlin II nur um ein geringes kräftiger arbeitete. Die von mir gebrauchten Dosen (immer auf volle Kubikzentimeter-Dosen berechnet, um keine Verwirrung anzustiften; die Reaktion lasse ich in $^1/_4$-Dosen ansetzen) sind auf der folgenden Tabelle ersichtlich.

Zu den von mir nun vorgenommenen Serienreaktionen zog ich ferner einen Acetonextrakt heran, der aus dem Kolleschen Laboratorium empfohlen wird. Das Ergebnis dieser Qualitätsprüfung ist in der Tabelle aus verschiedenen Reihen unter Hinweglassung alles Überflüssigen — auch der Serumkontrollen, die gelöst waren — zusammengestellt.

Aus der Tabelle tritt eine große Übereinstimmung zutage; zunächst zwischen wässerigen Extrakten, auf deren Vergleich es mir besonders ankam. Nach richtiger Einstellung, wobei sich der Wirkungsgrad wie 0·1 : 0·09 : 0·06 verhielt, gaben sie einen qualitativ völlig gleichwertigen Ausschlag. Weder bei Ulcus tropicum, noch bei Malaria, noch bei Lepra fanden sich prinzipielle Unterschiede, höchstens in der Stärke der Reaktion war da oder dort eine kleine Abweichung, wie sie unter sonst gleichartigen Extrakten immer vorkommen wird, zu vermerken. Es darf danach die Annahme als gesichert gelten, daß guten, gegen Lues scharf reagierenden wässerigen Extrakten ganz regelmäßig eine starke Neigung zu den erwähnten unspezifischen Reaktionen zukommt.

Bei diesen nachträglichen Versuchen stellte sich als weiterer Nachteil der wässerigen Extrakte heraus, daß ihnen doch nicht eine vollkommene Haltbarkeit in den Tropen zukommt. Als ich die Versuche im April nach einer dreimonatlichen Pause wieder aufnahm, hatten sowohl die beiden Berliner Extrakte, als auch die in Sumatra gewonnenen stark hemmende Eigenschaften angenommen. Für weitere Versuche waren sie total unbrauchbar geworden.

Was an diesem Umschlag schuld war, kann ich nur vermuten. Die dreimonatliche Pause fiel in die heiße Jahreszeit, es wäre daher denkbar,



Tabelle.

	Antigene												Acetonextrakt		
	alkoholische						wässerige								
	Sumatra XIV			Berlin III			Sumatra XIII		Berlin II		Berlin IV				
	0·2	0·1	0·05	0·2	0·1	0·05	0·1	0·05	0·1	0·05	0·06	0·03	0·2	0·1	0·05
Chin., gesund	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Javane, gesund	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Syphilis, primär	+	+	+	Hg	+	+	Hg	+	Hg	Hg	Hg	Hg	+	+	+
Syphilis II, manifest	Hg	Hg	Hg	„	Hg	Hg	„	Hg	„	„	„	„	Hg	Hg	Hg
Syphilis II, latent	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
Syphilis III	„	„	+	„	„	+	„	„	„	„	„	„	„	„	„
Syphilis III, viel behandelt	„	+	+	„	+	+	„	+	„	„	„	+	„	+	+
Framboesie, manifest	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg
Framboesie, Spätfall	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
Framboesie, latent	„	„	„	„	„	„	„	+	„	+	„	+	„	„	„
Malaria tertiana	+	+	+	+	+	+	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	Hg	+	+	+
Malaria quartana	+	+	+	+	+	+	„	+	„	„	„	+	+	+	+
Malaria perniciosa	+	+	+	+	+	+	„	+	„	+	„	Hg	+	+	+
Lepra tuberosa	+	+	+	+	+	+	Hg	+	Hg	+	Hg	+	+	+	+
Leontiasis	Hg	Hg	+	Hg	Hg	+	„	Hg	„	Hg	„	Hg	Hg	+	+
Lepra tuberosa	+	+	+	+	+	+	„	+	„	„	„	„	+	+	+
Ulcus tropicum	+	+	+	+	+	+	Hg	+	Hg	+	Hg	+	+	+	+
Ulcus tropicum	+	+	+	+	+	+	„	Hg	„	Hg	„	Hg	+	+	+
Ulcus tropicum, geheilt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Hämolyse. Hg = Hemmung.



daß die größere Zimmertemperatur, die dann auf 27 bis 28° steigt, die Veränderung herbeiführte. Es wurde aber auch gerade während der Monate in dem Arbeitszimmer viel zu therapeutischen Zwecken mit Röntgenstrahlen gearbeitet, vor denen die Extrakte zu schützen ich versäumt hatte. Auch von da aus könnte ein zersetzender Einfluß ausgegangen sein. Systematische Versuche zur Aufklärung beabsichtige ich nach meiner Rückkehr nach Sumatra anzustellen. Jedenfalls erfährt durch diese Beobachtung die Verwendung der wässerigen Extrakte doch eine Einschränkung. Unter den alkoholischen Antigenen zeigt sich eine große qualitative Zusammengehörigkeit. Es ist gleichgültig, ob man sie aus Fötalleber oder dem leichter zu habenden Herzmuskel herstellt, sie sind den drei hier in Frage kommenden Krankheiten gegenüber im gleichen Maße neutral. Nicht das Ausgangsprodukt also, sondern das Extraktionsmittel, Wasser — Alkohol, gibt den Ausschlag.

Den alkoholischen Antigenen gleichartig verhält sich der Acetonextrakt; auch er ist frei von unspezifischen Hemmungen, vielleicht selbst noch mehr als die alkoholischen Antigene. Wie von Kolle nachgewiesen wurde, besitzt er eine größere Reaktionsbreite; ich habe mich aber nicht davon überzeugen können, daß er auch empfindlicher wäre als der alkoholische Extrakt.

Zusammenfassung.

Außer der Malaria und Lepra gibt auch das Ulcus tropicum zu länger anhaltenden unspezifischen Hemmungen Anlaß, und zwar in 80 Prozent der Fälle. Jedoch finden die bei Ulcus tropicum gebildeten hemmenden Substanzen nur in dem wässerigen luetischen Fötalextrakt gleichgestimmte Gruppen; ähnlich ist es bei Malaria und Lepra; mit alkoholischen Extrakten fällt die Reaktion bei Ulcus tropicum bis auf 3 Prozent, bei Malaria bis auf 8 Prozent, bei Lepra bis auf 20 Prozent der Fälle negativ aus.

Für die Tropen ist daher bei der großen Anzahl möglicher unspezifischer Hemmungen der alkoholische Extrakt, bzw. Azetonextrakt, eine Conditio qua non für die Wassermannsche Reaktion.



[Aus dem Staatlichen Hygienischen Institut zu Hamburg.]
(Direktor: Prof. Dr. Dunbar. Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Kister.)

Über oxydable Substanzen in der Luft.

Von

Dr. **L. Schwarz** und Dr. **G. Münchmeyer**.

Der Frage des objektiven Nachweises von Luftverunreinigungen ist stets großes Interesse entgegengebracht worden, und in manchen Fällen hat bei Gutachten oder sonstigen Feststellungen die objektive Bestimmung des Grades der Luftverunreinigung gewisse Schwierigkeiten bereitet.

Staubförmige, in der Luft suspendierte Verunreinigungen [1], insbesondere Ruß [2] oder auch heller Staub [3], wie er in verschiedenen Gewerbebetrieben vorkommt, lassen sich allerdings auf weißen bzw. schwarzen Filtern sehr sinnfällig zur Darstellung bringen und, soweit es für praktische Zwecke notwendig erscheint, verhältnismäßig genau ihrer Menge nach bestimmen. Nach anderen Methoden wird der aus einer abgemessenen Luft aufgefangene oder auf einer Fläche bestimmter Größe sedimentierte Staub ausgezählt.[4]

Die zurzeit allgemein gebräuchliche chemische Standardprobe für Luftverunreinigung — der Nachweis des Kohlensäuregehalts — gibt öfters jedoch keinen Anhalt, und so ist man bei der Feststellung von Luft-

[1] Möller, *Gesundheits-Ingenieur.* 1894. S. 373.
[2] Rubner, *Hygien. Rundschau.* 1900. Bd. X. S. 257.
Renk, *Arbeiten aus dem Königl. Institut zu Dresden.* Bd. II. S. 1.
[3] L. Schwarz, *Gesundheits-Ingenieur.* 1912. Nr. 1.
[4] Aitken in Emmerich-Trillich: *Hygien. Untersuchungen.* 1902.
Vörner-Stich, *D. Vierteljschr. f. öffentl. Gesundhpfl.* 1907. Bd. XXXIX. S. 233.



verschlechterungen, abgesehen von der in hygienischer Beziehung so wichtigen physikalischen Luftuntersuchung, sowie der einfachen chemischen Luftanalyse und dem Nachweis bestimmt charakterisierter gasförmiger Gifte, vorausgesetzt, daß sie in der zum chemischen Nachweis nötigen Konzentration vorhanden sind, fast ausschließlich auf die mehr oder weniger subjektiven (Sinnes-)Geruchswahrnehmungen angewiesen.

Um so wertvoller erschien uns daher eine Mitteilung aus der Pariser Akademie der Wissenschaften, die kurze Angaben über eine neue Methode der direkten Feststellung der Luftverunreinigung brachte. Im Hinblick auf die Bedeutung dieses Aufsatzes hielten wir es für wichtig, durch eigene Untersuchungen ein Urteil über den Wert dieser von Henriet und Bouyssy[1] angegebenen Methode zu gewinnen, um so mehr, als die von den Autoren angeführten Resultate für die Beurteilung von Luftverunreinigungen brauchbar erschienen. Z. B. fanden sie in einem Park 1 ^{mg}, in einem schlecht gelüfteten Bureau 14 ^{mg}, in einem ungelüfteten stark besetzten Schneideratelier 21 ^{mg} Sauerstoffverbrauch pro 100 ^{cbm} Luft usw.

Ihre Methode besteht im Prinzip in folgendem: Die Luftfeuchtigkeit wird auf der vernickelten Außenseite eines zylindrokonischen 3 Liter fassenden Metallgefäßes kondensiert, in dem ein zweiter Behälter derselben Form Wand an Wand, mit einer Kältemischung gefüllt, eingesetzt ist. Hat sich die Feuchtigkeit als Schnee oder Eis auf der Oberfläche niedergeschlagen, so wird der mit Kältemischung gefüllte Einsatz herausgenommen, und alsbald taut das Eis bzw. der Schnee auf und kann in einem darunter aufgestellten Gefäß aufgefangen werden. Das Kondenswasser wird mittels Permanganat auf oxydable Substanzen untersucht.

Bei Durchsicht der vorliegenden Literatur konnten wir feststellen, daß zuerst[2] im Jahre 1863 und später wiederholt der Versuch gemacht worden ist, den Permanganatverbrauch der Luft als Test für ihre Verunreinigung zu verwenden. Man leitete die Luft entweder durch saure oder alkalische Permanganatlösung und stellte dann den Permanganatverbrauch durch Rücktitration fest, oder man schüttelte die Luftproben mit saurer Permanganatlösung und bestimmte dann auf kolorimetrischem Wege den Permanganatverbrauch. Alle diese Methoden hatten zu viele Fehlerquellen, um brauchbare Ergebnisse zu liefern; denn schon beim Durchsaugen von staubfreier Luft, die keine oxydable Substanz enthält,

---

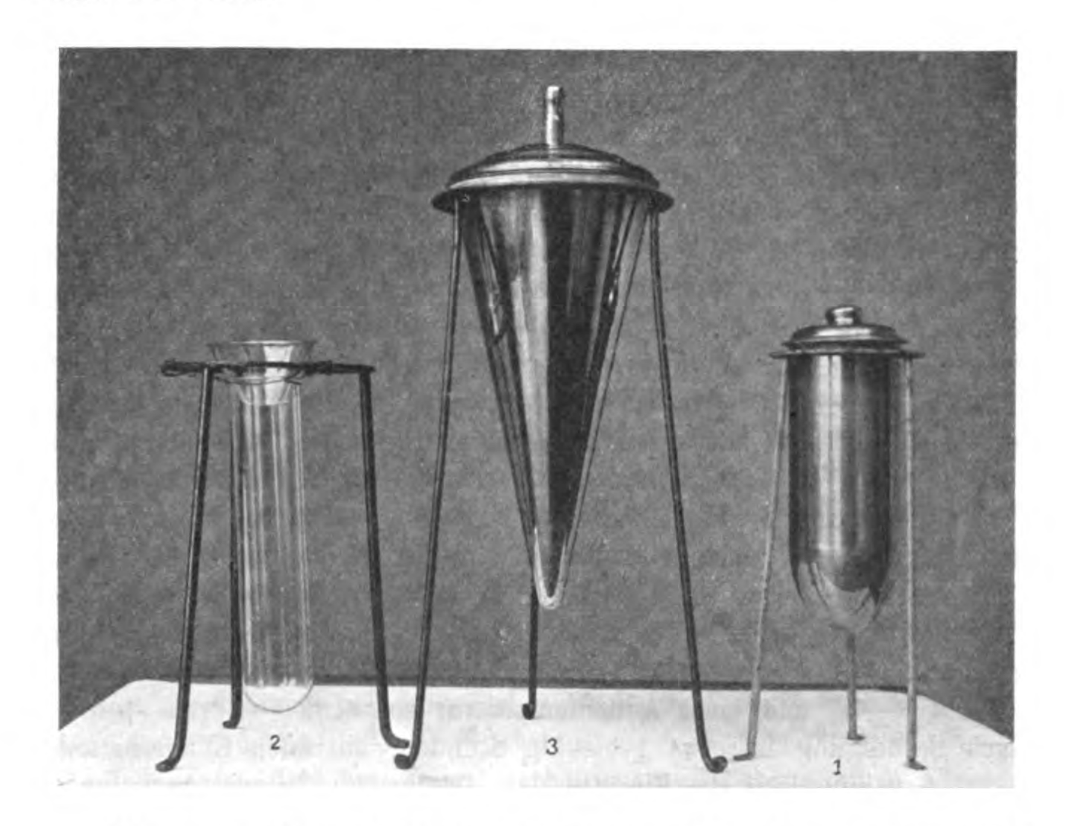
[1] *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1911. p. 1180. Ref. *Gesundh.-Ingenieur.* 1912. Nr. 6. S. 117.

[2] Hammond, *A treatise on hygiene with special reference to the military service.* Philadelphia 1863. — Zit. im folgenden (siehe Billings usw.) S. 4.



zeigte sich uns der Titer einer verdünnten sauren Permanganatlösung als recht unbeständig.

Andere Autoren prüften das Kondensationsprodukt der Ausatmungsluft auf seine Oxydierbarkeit. Es wurde auch der Versuch gemacht, die Luft eines Krankensaales[1] auf diese Weise zu untersuchen, aber mit negativem Erfolg.



Für unsere Versuche ließen wir uns zunächst einen Apparat nach der von Henriet und Bouyssy in ihrem Aufsatz angegebenen Größe und Form mit entsprechendem Einsatz anfertigen. Den geringen Zwischenraum, der aus technischen Gründen zwischen den Wandungen der beiden Behälter nicht zu vermeiden war, füllten wir mit konzentrierter Kochsalzlösung aus, da die Luftschicht erheblich isolierte. Fig. 1 der Abbildung dient zur Veranschaulichung unseres ersten Apparates, dessen Einsatz einen Inhalt von fast $3^1/_2$ Liter, entsprechend dem von Henriet und Bouyssy angegebenen Apparat hatte. Da wir verschiedene Untersuchungen zu gleicher Zeit anstellen wollten, benutzten wir auch zufällig in unseren Beständen befindliche Glasgefäße ähnlicher Form (Fig. 2)

[1] Billings, Weir. Mitchell u. Bergey, *Smithonian Contrib. to Knowledge Hodgins Found 1895.* 1903. Vol. XXIX.



oder mehr trichterartig gestaltete. Sie haben den Nachteil, daß die Glaswandungen stark isolieren, und die in dem Hohlraum befindliche Kältemischung nach Beendigung des Versuches nicht so einfach herausgenommen werden kann wie bei den Apparaten mit Einsatz, sondern aufgetaut werden muß.

Später ließen wir uns noch einen Metallapparat von Trichterform mit Einsatz bauen, dessen Inhalt etwa 7 Liter betrug (Fig. 3). Bevor die Apparate in Benutzung genommen wurden, reinigten wir sie gründlich mit heißer saurer Permanganatlösung, spülten mit destilliertem Wasser nach, trockneten mit einem nichtfasernden Tuch ab und rieben zuletzt mit langfaserigem japanischen Papier die Fläche nach. Die Ergebnisse, die wir erzielten, bestätigten uns die Zweckmäßigkeit dieser Reinigungsmethode. Dann stellten wir die Apparate dort auf, wo wir die Luft untersuchen wollten, und brachten die geringe Menge konzentrierter Kochsalzlösung zur Ausfüllung des obenerwähnten Zwischenraumes in in die Metallgefäße; die Kältemischung füllten wir bei dem Glasapparat direkt in diesen,. bei den anderen Apparaten in die Einsatzgefäße und setzten sie dann vorsichtig in die Apparate hinein. Als Kältemischung benutzten wir im allgemeinen eine Mischung aus Viehsalz und Eis im Verhältnis 1:5, die eine Temperatur von etwa -20^{0} im Innern ergab; das entsprach bei unseren Apparaten an der Kondensationswand einer Temperatur von etwa -7^{0} bis -11^{0}. Bei weiteren Versuchen benutzten wir aus weiter unten darzulegenden Gründen eine andere Kältemischung von Viehsalz und Eis im Verhältnis 1:20 mit einer Temperatur von etwa -5^{0} und einer Außentemperatur von etwa -1^{0} bis $+6 \cdot 5^{0}$. Nach Beendigung der etwa 1 bis $1^{1}/_{2}$ Stunden dauernden Kondensationsversuche nahmen wir die Einsätze der Metallgefäße heraus, bzw. tauten die Kältemischung der Glasapparate auf und fingen das Kondenswasser in Bechergläsern, die vorher mit saurer Permanganatlösung ausgekocht und dann getrocknet waren, auf und untersuchten es auf seinen Permanganatverbrauch.

Henriet und Bouyssy brachten 5^{ccm} des Kondensationsproduktes in ein Kölbchen von 50^{ccm} Inhalt und fügten 10^{ccm} einer Lösung, die pro Liter 316^{mg} $KMnO_4$ und 425^{mg} CrO_3 enthielt, hinzu, kochten 5 Minuten und fügten dann nach Abkühlung 10^{ccm} einer Lösung hinzu, die 10^{grm} Eisenammonsulfat und 10^{ccm} reine Schwefelsäure von 66^{0} pro Liter enthielt. Die Flüssigkeit, die eine grünliche Färbung angenommen hatte, wurde mit einer n/500 Permanganatlösung bis zur Rosafärbung zurücktitriert. Ein Kontrollversuch ohne Kondenswasser wurde in der gleichen Weise angestellt, und aus der erhaltenen Differenz der Permanganatverbrauch berechnet.



Bei unseren ersten Versuchen nach dieser Methode stießen wir auf zwei grundsätzliche Schwierigkeiten: Erstens ergibt sich bei der Titration des sauren Ferroammonsulfats mit Permanganat ein ungenaues Resultat, da in der grünen Lösung der Farbstoffumschlag sehr schlecht erkennbar ist, und außerdem die Rosafarbe des Permanganatüberschusses sehr schnell in braun übergeht. Ein weiterer Nachteil des angewendeten Verfahrens liegt darin, daß zur Oxydation und anschließenden Reduktion etwa 5fach konzentriertere Lösungen als bei der Rücktitration verwandt werden; und so werden, wenn die ersten Abmessungen auch nur um einen Tropfen differieren, die Fehler bei den Titrationen recht erheblich. Aus diesen Gründen erschien uns das von Henriet und Bouyssy angewendete Verfahren nicht sehr zweckmäßig, weshalb wir bei unseren Untersuchungen folgende Modifikationen der Oxydierbarkeitsbestimmung nach Kubel anwendeten: 5 ccm Kondenswasser werden in einem 300 ccm-Erlenmeyerkolben, der vorher mit Permanganat und Schwefelsäure sorgfältig ausgekocht war, mit 50 ccm n/500 Permanganatlösung sowie 2 ccm H_2SO_4 (1 + 3) 5 Minuten lang gekocht, und 50 ccm n/500 Oxalsäure zugesetzt; alsdann wird der Kolbeninhalt auf etwa 80° erwärmt und mit n/500 Permanganat zurücktitriert. Nebenher wurde jedesmal ein blinder Kontrollversuch ausgeführt, und der Permanganatverbrauch desselben von dem des Kondenswassers in Abzug gebracht; gleichzeitig wurde an dem Kontrollversuch der Titer der verwendeten Permanganatlösung ermittelt.

Die Begründung Henriets und Bouyssys für die Anwendung eines Chromsäurepermanganatgemisches zur Bestimmung der oxydablen Substanzen erwies sich uns als nicht stichhaltig. Sie geben nämlich an, daß die Oxydation in saurer Lösung vor sich gehen müsse, da das Kondenswasser flüchtige Basen enthalte. Andererseits dürfe aber nur eine Säure angewendet werden, die aus Chloriden, die mitunter im Luftkondenswasser in Betracht zu ziehen sind, nicht Salzsäure frei macht, da Salzsäure auf Permanganat reduzierend wirkt. Die erste Anforderung wird durch unseren Schwefelsäurezusatz in derselben Weise erfüllt wie durch Chromsäure. Die zweite Forderung ist hinfällig; denn nach Ruppin[1] beeinflußt Salzsäure die Oxydierbarkeitsbestimmung nach Kubel erst in Konzentrationen, die hier nicht in Frage kommen. Wir haben nun nach beiden Methoden Kondenswasser aus Laboratoriumsluft vergleichend untersucht und festgestellt, daß für 5 ccm Kondenswasser nach Henriet und Bouyssy der Permanganatverbrauch 0·069 mg betrug, nach der von uns angewendeten Methode 0·074 mg. Berechnete man hieraus, entsprechend der relativen Feuchtigkeit und der Temperatur, den Sauerstoffverbrauch

[1] Ruppin, *Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel.* 1900. S. 676.



Tabelle I.

Lfd. Nr.	Zeit des Versuches	Ort des Versuches	Reduzierter Barometerstand in Millimetern	Temperatur (Grad C)	Relative Feuchtigkeit in Prozenten	— ccm Kondenswasser verbrauchen mg O_2	Bei 760 mm Druck und 0° — Oxydierbarkeit mg O_2 — Verbrauch in 100 cbm	Ammoniak mg NH_3 [1]	Kohlensäuregehalt Volumteile pro 1000	Reaktion
1a	2. XII. 11. 1·10— 2·10h p. m.	Laboratorium	771·0	18·4	39	5 ccm + 0·098 mg O_2	12·6	—	—	—
1b	6. XII. 11. 10·30— 3·15h p. m.	„	767·0	17·7	40	5 ccm + 0·085 mg O_2	10·7	3·7	—	neutral
1c	8. XII. 11. 12·00— 2·45h p. m.	„	755·0	19·0	46	5 ccm + 0·149 mg O_2	23·9	3·2	—	„
1d	13. XII. 11. 12·30— 3·30h p. m.	„	761·0	19·8	42	5 ccm + 0·056 mg O_2	8·6	2·7	—	sehr schwach sauer
1e	14. XII. 11. 1·35— 3·30h p. m.	„	758·0	18·5	38	5 ccm + 0·062 mg O_2	7·9	3·7	—	„
1f	9. XII. 11. 11·40— 1·10h p. m.	„	752·0	18·8	43	5 ccm + 0·090 mg O_2	13·4	—	—	—
1g	11. XII. 11. 10·45—12·15h p. m.	„	748·0	17·4	42	5 ccm + 0·074 mg O_2	9·9	1·8	—	—
1h	27. XII. 11. 12·40— 1·20h p. m.	„	754·0	18·0	49	5 ccm + 0·110 mg O_2	17·7	3·2	—	schwach sauer
2	6. I. 12. 10·00— 1·00h p. m.	Abwasserpavillon des hygien. Instituts	742·0	3·9	100	5 ccm + 0·038 mg O_2	5·0	2·0	—	sehr schwach sauer
3	8. I. 12. 11·20— 1·20h p. m.	Tierstall des hygien. Instituts	758·0	7·8	90	5 ccm + 0·054 mg O_2	8·1	8·8	1·32	sehr schwach alkalisch
4	5. I. 12. 12·00— 2·00h p. m.	Sielmündungsanlage	741·5	9·5	91	5 ccm + 0·026 mg O_2	4·6	sehr geringe Mengen	1·51	sehr schwach sauer
5	28. XII. 11. 2·00— 3·00h p. m.	Garderobe eines Gewerbebetriebes	765·5	14·9	55	5 ccm + 0·072 mg O_2	10·6	4·4	1·36	schwach sauer

5a	28. XII. 11 3·20— 4·20 h p. m.	Außenluft neben der Garderobe sub 5	765·5	2·4	90	5 ccm + 0·096 mg O_2	9·9	—	0·60	schwach sauer
6	11. I. 11. 12·10— 2·10 h p. m.	Vielbenutztes Klosett des Gewerbebetriebes sub 5	775·0	—1·0	75	3 ccm + 0·184 mg O_2	20·3	—	1·17	sehr schwach sauer
7	11. I. 11. 12·20— 2·20 h p. m.	Gutgelüfteter Schrankraum des Gewerbebetriebes sub 5 mit übelriechenden tierischen Abfällen	775·0	— 2·0	73	2 ccm + 0·053 mg O_2	7·9	—	0·51	„
8	1. XII. 11. 10·45—11·50 h a. m.	Hof des hygien. Instituts. Nebel!	770·5	8·2	82	5 ccm + 0·066 mg O_2	9·2	—	—	—
9	10. I. 12. 1·00— 2·20 h p. m.	Dach des hygien. Instituts; klares Wetter. Südostwind. (Stadtwarte.)	767·5	0·2	59	5 ccm + 0·128 mg O_2	7·1	—	—	sehr schwach sauer
10a	13. I. 12. 11·30— 1·30 h p. m.	Dach d. hyg. Instituts; klares Wetter. Der Apparat ist durch einen Schirm gegen den starken, von der Stadt her wehenden Ostwind geschützt	773·5	—7·5	65	3 ccm + 0·091 mg O_2	7·2	—	—	neutral
10b	13. I. 12. 11·30— 1·30 h p. m.	Dach d. hyg. Instituts; klares Frostwetter, der Apparat ist dem von der Stadt her wehenden Ostwind ausgesetzt	773·5	—7·5	65	2·5 ccm ÷ 0·142 mg O_2	13·4	—	—	schwach sauer

[1] Nach Nessler bestimmt.

für 100 cbm Luft, so ergaben sich reduziert auf 0° und 760 mm Hg 9·3 bzw. 9·9 mg Sauerstoff, eine Differenz, die innerhalb der Fehlergrenze des Untersuchungsverfahrens liegt. Auf die rechnerische Ermittelung des entsprechenden Luftvolumens aus dem Kondenswasser kommen wir weiter unten noch zu sprechen.

Wir untersuchten alsdann eine Anzahl verschiedener Räume nach diesem Verfahren, um festzustellen, ob wir nach dem von uns angenommenen Verunreinigungsgrade entsprechende Ergebnisse erzielten; um Anhaltspunkte über die Beschaffenheit der Luft zu gewinnen, haben wir in einigen Fällen auch Kohlensäurebestimmungen nach Pettenkofer ausgeführt. Tabelle I zeigt eine Übersicht über unsere Befunde.

Wir fanden Werte, die zwischen 4·6 und 23·9 mg O_2 für 100 cbm lagen. In unserem Laboratorium machten wir an acht verschiedenen Tagen Versuche und fanden, wie das in einem vielbenutzten Laboratorium vorauszusehen war, ziemlich wechselnde Werte. Auch der als Verunreinigungsstandard benutzbare Ammoniakgehalt schwankte beträchtlich, jedoch nicht entsprechend dem Permanganatverbrauch; daß der Ammoniakgehalt als solcher den Permanganatverbrauch nicht beeinflußt, wird noch näher erörtert.

Andererseits fanden wir an Orten, wo wir nach grobsinnlicher Feststellung einen hohen Permanganatverbrauch erwarteten, wie bei Probe 2 und 4 einen niedrigen Sauerstoffverbrauch des Kondenswassers. Ein Beweis dafür, daß nach der Methode von H. und B. die grobsinnlich feststellbaren Verunreinigungen (Gerüche) nicht immer nachweisbar sind. In anderen Fällen, z. B. bei Probe 6, fanden wir entsprechend dem durch Geruch festgestellten Verunreinigsgrad einen höheren Sauerstoffverbrauch. Probe 10a und 10b zeigen den Einfluß der Windrichtung auf den Sauerstoffverbrauch. Wir hatten die Apparate auf dem Dach unseres Instituts aufgestellt und zwar den einen der direkten Wirkung des von der Stadt her wehenden Windes ausgesetzt, den anderen durch einen Windschirm geschützt. Der freistehende Apparat ergab ein Kondenswasser mit annähernd dem doppelten Permanganatverbrauch als der geschützte. Vergleichen wir die Kohlensäurebefunde mit dem Permanganatverbrauch, so zeigt sich, daß sie sich nicht entsprechen, wie wir das auch bei unseren Versuchen mit Luftverschlechterung durch Menschen fanden (siehe weiter unten).

Außer diesen Versuchen haben wir einige Experimente in unserem Versuchsraum[1] ausgeführt, um dem Verfahren eine möglichst exakte Unterlage zu schaffen, wobei wir möglichst natürliche Versuchsbedingungen

[1] Erlandsen u. Schwarz, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVII. S. 396.



wählten. So bestimmten wir den Permanganatverbrauch der Luft vor und während des Aufenthaltes von 2 bis 4 Personen in dem nur 14 ^{cbm} fassenden Untersuchungsraum, sowie während von einer Versuchsperson Zigarren geraucht wurden. Ebenso suchten wir den Einfluß von durch Ventilatoren in Bewegung gehaltener Luft auf die Luftoxydierbarkeit festzustellen. Dabei erzielten wir folgende Ergebnisse (vgl. Tabelle II).

Aus Tabelle II ist ersichtlich, daß während des Aufenthaltes zweier Personen die in 5 ^{ccm} Kondenswasser nachweisbaren oxydablen Stoffe — nach Henriet und Bouyssy auf 100 ^{cbm} Luft umgerechnet — sozusagen gleich blieben. Dagegen erzielten wir durch den Aufenthalt von vier Personen eine ziemliche Erhöhung des Permanganatverbrauches für 100 ^{cbm} Luft, allerdings war die Luft auch grobsinnlich sehr schlecht, beinahe ekelerregend. Der CO_2-Gehalt war in beiden Versuchen entsprechend dem geringen kubischen Inhalt und der minimalen natürlichen Ventilation des Versuchsraumes hoch, wie die entsprechende Rubrik der Tabelle II zeigt. Durch Zigarrenrauch wird der Permanganatverbrauch und Ammoniakgehalt des Kondenswassers recht erheblich vermehrt; aber auch bei diesem Versuch war die Luft derartig mit Tabaksqualm geschwängert, daß die Augenbindehäute und die Respirationsschleimhaut stark gereizt wurden. Wie bewegte Luft den Permanganatverbrauch des Kondenswassers vermehren kann, zeigen die beiden letzten Versuche, in denen die Luft des Versuchsraumes während der Versuchsdauer durch einen kleinen Ventilator in Zirkulation gehalten wurde. Wir lassen dahingestellt, ob der in der bewegten Luft besser flugfähige nicht sichtbare Staub oder die ausgiebigere Berührung des Apparates mit der vorbeistreichenden Luft die Ursache des erhöhten Sauerstoffverbrauchs war.

Nunmehr gingen wir dazu über, bestimmt charakterisierte Verunreinigungen der Luft im Versuchsraum zuzumischen, z. B. Ammoniak, schweflige Säure, salpetrige Säure und Formaldehyd; wir stellten dabei fest, (siehe Tabelle III), daß, wie anzunehmen war, der Ammoniakgehalt der Luft, der einen sehr wichtigen Anhaltspunkt für Luftverunreinigungen abgibt, die Oxydierbarkeit nicht erhöht; der schweflige und salpetrige Säurezusatz erhöht, wie vorauszusehen war, den Permanganatverbrauch des Kondenswassers erheblich; ebenso wirkte Formaldehyd. Gleichzeitig untersuchten wir die Raumluft, indem wir bestimmte Mengen derselben durch Gaswaschflaschen mit geeigneten Reagentienlösungen durchsaugten. Wir benutzten für NH_3-Bestimmungen n/10 H_2SO_4 und bestimmten nach Neutralisation das absorbierte NH_3 nach Nessler. Salpetrige Säure, schweflige Säure und Formalin bestimmten wir dadurch, daß wir während der Versuche geeignete Mengen durch Waschflaschen mit etwa n/500 Permanganatlösung durchsaugten und dann den Titer wieder feststellten. Kontroll-



Tabelle II.

Lfd. Nr.	Zeit des Versuches	Versuchsbedingungen	Reduzierter Barometerstand in Millimetern	Temperatur (Grad C) der Kältemischung	Temperatur (Grad C) der Luft	Relative Feuchtigkeit in Prozenten	— ccm Kondenswasser verbrauchen mg O_2	Bei 760 mm Druck und 0°: mg O_2 Verbrauch in 100 cbm	mg NH_3 Verbrauch in 100 cbm	Kohlensäuregehalt Promille CO_2	Reaktion
1 a	18. XII. 11. 10·50—12·00h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	765·5	— 20	19·6	50	5 ccm + 0·090 mg O_2	16·1	3·4	1·34	sehr schwach sauer
1 b	18. XII. 11. 1·20— 2·30h p. m.	2 Personen halten sich von 1/2 Stunde vor Beginn bis zum Schluß des Versuchs im Raum auf	765·5	— 20	20·9	70	5 ccm + 0·066 mg O_2	17·8	5·5	3·43	schwach sauer
2 a	12. I. 12. 9·50—11·35h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	771·5	— 20	18·0	30	5 ccm + 0·107 mg O_2	10·3	—	—	neutral
2 b	12. I. 12. 12·45— 1·45h p. m.	4 Personen halten sich von 50 Minuten vor Beginn bis zum Schluß des Versuchs im Raum auf	771·5	— 20	21·0	60	5 ccm + 0·083 mg O_2	19·2	3·7	5·65	neutral
3 a	15. XII. 11. 10·10—11·40h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	759·0	— 20	19·6	45	5 ccm + 0·053 mg O_2	8·6	0·9	—	sehr schwach sauer
3 b	15. XII. 11. 12·25— 1·55h p. m.	Während d. ganzen Versuchs raucht eine Person im Raum	759·0	— 20	19·8	50	5 ccm + 0·389 mg O_2	70·9	14·6	—	sehr schwach alkalisch
3 c	23. XII. 11. 10·50—12·05h p. m.	Von 15 Minuten vor Beginn bis zum Schluß des Versuchs raucht eine Person im Raum	753·5	— 20	19·6	50	5 ccm + 0·422 mg O_2	76·5	9·1	—	sehr schwach sauer
4 a	4. XII. 11. 12·10— 1·10h p. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch), Luft unbewegt	764·5	— 20	18·8	35	3 ccm + 0·043 mg O_2	8·5	—	—	—
4 b	4. XII. 11. 2·15— 3·25h p. m.	Während d. ganzen Versuchs ist ein Ventilator in Tätigkeit	764·5	— 20	18·8	36	3 ccm + 0·141 mg O_2	28·8	—	—	—
5 a	5. XII. 11. 9·50—10·50h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch), Luft unbewegt	763·0	— 20	18·6	36	5 ccm + 0·064 mg O_2	7·8	—	—	—
5 b	5. XII. 11. 1·00— 2·00h p. m.	Während d. ganzen Versuchs ist ein Ventilator in Tätigkeit	763·0	— 20	18·8	36	5 ccm + 0·112 mg O_2	13·7	—	—	—

Tabelle III.

Lfd. Nr.	Zeit des Versuches	Versuchsbedingungen	Reduzierter Barometerstand in Millimetern	Temperatur der Kältemischung (Grad C)	Temperatur der Luft (Grad C)	Relative Feuchtigkeit in Prozenten	— ccm Kondenswasser verbrauchen mg O_2	mg O_2-Verbrauch bei 0° und 760 mm Druck pro 100 cbm Luft	
								im Kondenswasser	durch Absorption
1 a	15. IV. 12. 10·00—11·40h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	770·5	— 20	20·0	36	5 ccm + 0·077 mg O_2	NH_3: Spuren O_2-Verbr. 10·1	NH_3: Spuren
1 b	15. IV. 12. 12·10— 1·45h p. m.	Nach Verdunstung von 5 ccm Ammoniak (10 prozent.) und Durchmischung der Luft mittels Ventilators	770·5	— 20	20·6	36	5 ccm + 0·078 mg O_2	NH_3: 8·0 O_2-Verbr. 10·6	NH_3: 563·9
2 a	8. III. 12. 10·10—12·00h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	761·5	— 20	19·8	37	5 ccm + 0·080 mg O_2	10·7	217·6
2 b	8. III. 12. 12·55— 2·55h p. m.	Nach Verdunstung von 8 ccm Formalin u. Durchmischung der Luft mittels Ventilators	761·5	— 20	20·2	38	5 ccm + 0·190 mg O_2	26·9	977·5
3 a	25. III. 12. 11·00—11·50h a. m.	Versuchsraum (Kontrollversuch)	764·0	— 20	20·4	39	5 ccm + 0·083 mg O_2	12·0	525·9
3 b	25. III. 12. 2·30— 3·00h p. m.	Nach Einleiten einer aliquoten Menge schwefl. Säure (starker, doch nicht unerträglicher CO_2 - Geruch) und Durchmisch. der Luft mittels Ventilators	764·0	— 20	20·6	41	2 ccm + 0·035 mg O_2	13·6	415·7
4	22. XII. 11. 11·35— 1·05h p. m.	Nach Verdunstung von 1 ccm rauchender Salpetersäure	753·5	— 20	19·4	44	5 ccm + 0·104 mg O_2	16·4	713·0



versuche wurden vor Zusatz der Gasarten ausgeführt. Wir konnten in jedem Fall, wie aus der entsprechenden Rubrik der Tabelle III hervorgeht, durch die Absorption sehr erheblich größere Mengen der betreffenden Gase nachweisen als im Kondenswasser, ein Zeichen dafür, daß die Methode nach Henriet und Bouyssy keine exakten quantitativen Ergebnisse liefert, sondern höchstens vergleichenden Wert besitzt.

Ferner konnten wir bei den Versuchen mit dem Apparat von Henriet und Bouyssy feststellen, daß erhebliche Mengen Feuchtigkeit von den gebildeten Kondensationsschichten verdunsteten. Der Grad der Verdunstung hängt mit der jeweiligen Raumtemperatur und der relativen Feuchtigkeit zusammen, und es ist nicht wahrscheinlich, daß die Verunreinigungen in demselben Maße zur Verdunstung gelangen, wie die Feuchtigkeit (vgl. Tabelle III).

In den bisher angeführten Versuchen haben wir mit einer annähernd gleichmäßigen Kältemischung gearbeitet, die zu Beginn des Versuchs etwa — 20° hatte und in 1 Stunde um etwa 5° stieg bei einer Oberflächentemperatur des Apparates von — 7 bis — 11°. Bei theoretischer Überlegung lag nun die Annahme nahe, daß die Oxydierbarkeitswerte schwanken würden, je nachdem die Kondensation der Luftfeuchtigkeit bei höherer oder niedrigerer Temperatur vor sich ging. Wir stellten daher vergleichende Versuche mit Kältemischungen von — 20° und — 5° an und fanden mit zwei Ausnahmen — siehe Tabelle IV —, daß die Oxydierbarkeit des bei höherer Temperatur (Kältemischung — 5°) gewonnenen Kondenswassers erheblich höher war, und zwar fanden wir dies sowohl in Luft verschiedener Räume, wie auch nach Zusatz der oben angegebenen Gasarten. Dieselben Resultate hatten wir bei einer Reihe ähnlicher Versuche, die nicht mit angeführt sind. Immerhin entspricht, wie aus einem Vergleich der Versuche 1, 2, 4 der Tabelle III mit 8, 10, 9 der Tabelle IV hervorgeht, der Sauerstoffverbrauch des mit — 5 gradiger Kältemischung gewonnenen Kondenswassers bei weitem nicht den durch Absorption gefundenen Werten (vgl. Tabelle IV).

Es werden also noch weitere große Fehlerquellen in diese an und für sich schon nicht exakte Methode gebracht, wenn die Kondensationstemperatur von allen Untersuchern nicht gleichmäßig gewählt wird. Es erschien uns nun nützlich, diese Tatsache durch einen exakten Versuch näher aufzuklären. Zu diesem Zweck saugten wir durch zwei hintereinander geschaltete Kugelrohre, deren erstes mit schmelzendem Eis, deren zweites mit einer Kältemischung von — 20° gekühlt war, geeignete Mengen Luft aus unserem Laboratorium ab. Die Kondensationsprodukte wurden in Vorlagen, die jedem Kugelrohr angeschlossen waren, auf-

Tabelle IV.

Laufende Nummer	Zeit des Versuchs	Versuchsort und -bedingungen	In der Luft: reduzierter Barometerstand in Millimetern	In der Luft: Temperatur (Grad C)	In der Luft: rel. Feuchtigkeit in Prozenten	Kondenswasser bei − 20° gewonnen: — ccm Kondenswasser verbrauchen — mg O_2	Kondenswasser bei − 20° gewonnen, bei 760 mm Druck und 0°: mg O_2-Verbrauch pro 100 cbm Luft	Kondenswasser bei − 20° gewonnen, bei 760 mm Druck und 0°: mg NH_3 pro 100 cbm Luft	Kondenswasser bei − 5° gewonnen: — ccm Kondenswasser verbrauchen — mg O_2	Kondenswasser bei − 5° gewonnen, bei 760 mm Druck und 0°: mg O_2-Verbrauch pro 100 cbm Luft	Kondenswasser bei − 5° gewonnen, bei 760 mm Druck und 0°: mg NH_3 pro 100 cbm Luft
1	27. XII. 11. 12·40— 1·20h p. m.	Laboratorium	754·0	18·0	49	5 ccm + 0·110 mg O_2	17·7	3·2	5 ccm + 0·218 mg O_2	32·8	4·2
2	28. XII. 11. 2·00— 3·30h p. m.	Garderobe eines großen Gewerbebetriebes	765·5	14·9	55	5 ccm + 0·072 mg O_2	10·6	4·4	5 ccm + 0·133 mg O_2	19·5	10·6
3	5. I. 12. 12·00— 2·00h p. m.	Sielmündungsanlage	741·5	9·5	91	5 ccm + 0·026 mg O_2	4·6	sehr geringe Mengen	5 ccm + 0·029 mg O_2	5·1	4·0
4	6. I. 12. 10·00— 1·00h p. m.	Abwasserpavillon des hygienischen Institutes	742·0	3·9	100	5 ccm + 0·038 mg O_2	5·0	2·0	5 ccm + 0·117 mg O_2	15·4	—
5	8. I. 12. 11·20— 1·20h p. m.	Tierstall des hygienischen Institutes	758·0	7·8	90	5 ccm + 0·054 mg O_2	8·1	9·1	5 ccm + 0·054 mg O_2	8·1	84·2
6	6. II. 12. 12·30— 1·15h p. m.	Versuchsraum; Luft durch Aufenthalt von 3 Personen verschlechtert	748·5	18·3	47	5 ccm + 0·083 mg O_2	13·2	—	5 ccm + 0·363 mg O_2	57·6	—
7	23. XII. 11. 10·50—12·05h p. m.	Versuchsraum; Luft durch Zigarrenrauch verschlechtert	753·5	19·6	50	5 ccm + 0·422 mg O_2	76·5	9·1	2 ccm + 0·413 mg O_2	187·3	56·6
8	15. IV. 12. 12·10— 1·45h p. m.	Versuchsraum; Luft durch Ammoniakzusatz verschlechtert	770·5	20·6	36	5 ccm + 0·078 mg O_2	10·6	8·0	2 ccm + 0·128 mg O_2	43·5	38·5
9	22. XII. 11. 11·35— 1·05h p. m.	Versuchsraum; Luft durch Salpetrigsäurezusatz verschlechtert	753·5	19·4	44	5 ccm + 0·104 mg O_2	16·4	—	5 ccm + 0·614 mg O_2	96·8	—
10	8. III. 12. 12·55— 2·55h p. m.	Versuchsraum; Luft durch Formalinzusatz verschlechtert	761·5	20·2	38	5 ccm + 0·190 mg O_2	26·9	—	2 ccm + 0·608 mg O_2	215·1	—

gefangen.[1] Das Kondenswasser der ersten Vorlage hatte in 2 ccm einen Verbrauch von 8·9 ccm n/500 Permanganat entsprechend 0·142 mg O_2; in der zweiten tiefgekühlten Vorlage, die nur Luft passiert hatte, der in der ersten durch Abkühlung mit schmelzendem Eis ein Teil ihrer Feuchtigkeit entzogen war, ergab sich in gleicher Menge Kondenswasser ein Verbrauch von nur 0·3 ccm n/500 Permanganat entsprechend 0·005 mg O_2. Aus diesem Versuch geht eindeutig hervor, daß die bei verschiedenen Temperaturen kondensierbare Feuchtigkeit sehr erhebliche Unterschiede im Sauerstoffverbrauch aufweist.

Wenn auch alle eben erwähnten Fehlerquellen der Methodik nicht vorhanden wären, so liegt schon in der von Henriet und Bouyssy angewendeten Umrechnung der in einer aliquoten Menge Kondenswasser gefundenen oxydablen Substanzen auf ein entsprechendes Luftvolumen ein fundamentaler Fehler. Bekanntlich wird der Luft bei jeder hier in Frage kommenden Temperatur nicht die gesamte Feuchtigkeit entzogen. Unsere Apparate hatten eine Außentemperatur schwankend zwischen — 11 bis — 7° bzw. — 1 bis + 0·5°. Bei diesen Temperaturen enthält jedes Kubikmeter bei Feuchtigkeitssättigung 2·13 bis 2·88 grm bzw. 4·52 bis 4·69 grm Wasser. Diese Mengen verbleiben also in der Luft und werden nicht auf dem Kondensationsapparat niedergeschlagen. Die von Henriet und Bouyssy angewandte Formel würde richtige Werte ergeben, wenn, wie gesagt, der Luft die gesamte Feuchtigkeit entzogen würde, oder die in der Luft verbleibende Feuchtigkeit die gleichen Mengen oxydabler Stoffe enthielte als die kondensierte, was nach unseren Befunden nicht der Fall ist.

Schlußsätze.

1. Die Methode nach Henriet und Bouyssy — zur Bestimmung der oxydablen Substanzen in der Luft — hat eine Reihe von Fehlern, die in der Benutzung des Kondenswassers überhaupt, in seiner Gewinnung sowie in der Umrechnung der oxydablen Substanzen im Kondenswasser auf ein bestimmtes Luftquantum liegen.

Aus diesen Gründen hat die Methode nach Henriet und Bouyssy nur sehr relativen Wert.

[1] Die Kugelrohre waren mit den Vorlagen durch Glasschliff verbunden und vor dem Versuch mit kochender saurer Permanganatlösung gereinigt.



[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen.]
(Direktor: Prof. Dr. Hayo Bruns.)

Paratyphusbazillenbefund bei einer Fleischvergiftungsepidemie.

Von

Dr. med. **Leo Quadflieg,**
Abteilungsvorsteher.

Mit den positiven Bakterienbefunden bei Fleischvergiftungen, über die Gaffky und Paak (23) gelegentlich der Epidemie in Röhrsdorf, Gärtner (24) bei der Epidemie in Frankenhausen und Trautmann (25) in Düsseldorf berichteten, kam man zur Erkenntnis, daß Infektionen und gleichzeitige Intoxikationen mit bakteriellen Giften und nicht eigentliche Gifte im chemischen Sinne zu den Massenerkrankungen infolge des Genusses verdorbener Fleischwaren führten. Diese Erkenntnis fand ihren Ausdruck im preußischen Landes-Seuchengesetz vom 28. August 1905, wonach Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftungen unter die übertragbaren und anzeigepflichtigen Erkrankungen aufgenommen wurden.

Nach Bekanntwerden der Fleischvergiftungserreger, ihrer Eigenschaften und Wachstumsbedingungen gelang es immer häufiger bei diesen Krankheiten die spezifischen Bakterien aufzufinden. Hübener zählt in seinem Buche (1) seit der ersten Entdeckung (1885) bis 1909 42 Fleischvergiftungen in Deutschland und 23 außerdeutsche mit positivem Bakterienbefund, und zwar 29 infolge Infektion mit Gärtner- und 36 mit Paratyphusbazillen auf.

Im folgenden sei es gestattet, über gleichzeitig im August und September 1910 im westfälischen Industriebezirk auftretende Gruppen- und Massenerkrankungen zu berichten. Obwohl die Erkrankungen an vier getrennten Orten sich ereigneten, sind sie doch als eine einzige Epidemie



zu betrachten; denn es gelang als gemeinsame Infektionsquelle Fleisch einer Schlachtung und Lieferung einwandfrei festzustellen. Diese Epidemie darf wohl einiges Interesse beanspruchen, zumal sie mit 203 Erkrankungen zu den größten gehört und zudem durch den Nachweis von Paratyphusbazillen in den verdächtigen Fleischwaren, in den Fäzes fast aller Erkrankten, im Darminhalt und der Milz der an der Infektion gestorbenen M. N. und der spezifischen Agglutinine in den eingesandten Blutproben weitgehend geklärt ist.

Wie von Matthes, Wollenweber und Dorsch (2) ausführlich berichtet wurde, erkrankten in den zusammenhängenden Gemeinden Sodingen, Börnig und Holthausen in den Tagen vom 23. August bis 3. September 1910 135 Personen unter einem Bilde, das in dem behandelnden Arzt sofort den Verdacht auf Nahrungsmittelvergiftung erweckte und ihn zur polizeilichen Meldung veranlaßte. Die Krankheit begann plötzlich mit Frostgefühl, Fieber, Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Durchfällen, Erbrechen, gesteigerter Pulsfrequenz; in vier Fällen beherrschte das Bild Herzschwäche mit ödematöser Schwellung der Unterschenkel. Die Intensität der Erscheinungen war wechselnd, zum Teil wurden sie ambulant überwunden, zum Teil führten sie zu schwerem Krankenlager, das in den meisten Fällen in 3 bis 8 Tagen, in den schwersten erst nach 2 Monaten in Genesung ausging; ein $2^1/_2$jähriges bis dahin gesundes Mädchen erlag der Infektion innerhalb 12 Stunden nach Beginn der Erkrankung unter schweren Magen-Darmstörungen und Krämpfen.

Gleichzeitig vom 23. bis 28. August erkrankten mit wesentlich denselben, aber im ganzen leichteren Symptomen in Werne 57, am 3. IX. und 5. IX. in Annen 8 Personen eines Haushaltes, Ende August „auf dem Schnee“ 3 Personen in einer Familie.

Da in Sodingen zuerst, am 23. VIII., der Lehrling des Metzgers S., aus dessen Geschäft, das sich im übrigen eines guten Rufes erfreute, die verdächtigen Fleischwaren stammten, erkrankt war, lag die Vermutung nahe, daß von ihm bei der Verarbeitung die Fleischwaren infiziert waren. Die Vermutung verlor an Wahrscheinlichkeit, als bekannt wurde, daß an mehreren Orten zur selben Zeit Massenerkrankungen auftraten. Durch die sanitätspolizeilichen Erhebungen und die bakteriologische Untersuchung der verdächtigen Fleischproben wurde zweifelsfrei festgestellt, daß alle Infektionen, die in den vier räumlich getrennten Ortschaften fast zur gleichen Zeit zur Beobachtung kamen, auf Rindfleisch und Eingeweideteile (Herz, Lunge, Gedärme usw.) zurückzuführen waren, die am 22. VIII. von dem Großschlächter G. in H. nach den verschiedenen Orten versandt worden waren. In den Produkten dieser Fleischlieferungen — Hackfleisch und Würsten — die von den vier verschiedenen Ortschaften zur



bakteriologischen Untersuchung eingesandt wurden, gelang der Nachweis von Paratyphusbazillen, was nur so erklärt werden kann, daß die Fleischsendungen bereits in H., jedenfalls vor der Verarbeitung in den verschiedenen Metzgereien infiziert waren. Damit ist auch erklärt, warum zuerst der Metzgerlehrling in S. und der Metzger B. in W., die das Fleisch verarbeitet hatten, erkrankten. Daß sich dem Schweinefleisch, das nachher die infizierte Hackmaschine passierte, Paratyphusbazillen beimischten, ist ohne weiteres anzunehmen.

Befallen waren fast nur Arbeiterfamlien und hier wieder mit wenigen Ausnahmen diejenigen, die das Hackfleisch oder die Würste roh oder in halbgekochtem und -gebratenem Zustande genossen hatten. Zwei Säuglinge, deren Mütter erkrankt waren, erkrankten ebenfalls und zwar einige Stunden bzw. 1 Tag nach der Mutter. Gesund blieben diejenigen, die nicht von den betreffenden Fleischwaren oder diese nur in durchgebratenem oder -gekochtem Zustand gegessen hatten.

Die folgenden Ausführungen berichten über den Gang der bakteriologischen Diagnosenstellung und über vergleichende Untersuchungen mit verwandten Bakterienstämmen.

Die Verarbeitung der eingesandten Fleischproben wurde nach verschiedenen, im hiesigen Institut üblichen Methoden ausgeführt:

1. Von der Oberfläche und aus der Tiefe des Hackfleisches wurden an mehreren Stellen erbsengroße Partikel entnommen und zunächst auf zwei Malachitgrün-Agarplatten nach Lentz-Tietz (3), aber auch gleichzeitig auf eine Serie (= 6 Platten) von Lackmus-Milchzuckeragar nach von Drigalski-Conradi und Fuchsin-Agarplatten nach Endo ausgestrichen. Nach 18 bis 24 Stunden Bebrütung wurde die 1. Serie untersucht, die Malachitgrün-Agarplatten mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und wieder auf 6 Drigalski- und Endoplatten (= 2. Serie) ausgestrichen.

2. Ferner wurden kleine Stückchen zur Anreicherung der etwa vorhandenen pathogenen Keime in Bouillon gebracht und davon nach 18stündigem Aufenthalt im Brutschrank 1 Öse nach den unter 1. angegebenen Verfahren weiter verarbeitet.

3. Mit sämtlichen Fleischproben wurden Mäuse gefüttert.

Die Untersuchung der Wurstproben gestaltete sich insofern anders, als dieselben vor der Verarbeitung steril eröffnet und das Material nur aus dem Innern entnommen wurde.

Die eingesandten Fäzes wurden nach dem bei 1. angegebenen kombinierten Verfahren verarbeitet.



Die jeweilige weitere Untersuchung gestaltet sich nun folgendermaßen: Die auf dem Drigalski- und Endonährboden verdächtig erscheinenden Kolonien werden zur Identifizierung zunächst in einer Öse entsprechenden, hochwertigen Immunserums in der Verdünnung 1:100 auf dem Objektträger gut verrieben. Zeigen nun hierin die eingebrachten Bakterien Zusammenballung, so wird von derselben Kolonie auf Schrägagar, Lackmusmolke nach Petruschky, Traubenzuckerbouillon (V-förmiges Röhrchen) und Neutralrotagar nach Rothberger weiter geimpft. Nach 18 bis 24 Stunden Bebrütung wird, wenn das Aussehen dieser Serie der durch die Probeagglutination ermittelten Wahrscheinlichkeitsdiagnose entspricht, von der Schrägagarkultur mit dem homologen Serum eine Agglutinationsreihe bis zum Endtiter angesetzt unter Hinzufügung einer Kontrollprobe in physiologischer, steriler NaCl-Lösung. Die endgültige Diagnosenstellung erfolgt dann nach 3- bis 4stündigem Verweilen der Agglutinationsproben im Brutschrank, wobei wir in positiven Fällen verlangen, daß Agglutination bis nahe oder bis zum Endtiter des verwandten Serums eingetreten ist. Das Freibleiben der Kochsalzkontrolle von Agglutination zeigt an, daß es sich um echte und nicht um Spontanagglutination handelt. Das Ablesen des Resultates erfolgt mit Lupe oder Agglutinoskop.

Um das Ergebnis der Fütterung mit den Sodinger Fleischwaren vorwegzunehmen, sei bemerkt, daß alle Mäuse innerhalb weniger Tage eingingen. Meist schon am 2. Tage saßen die Tiere ziemlich apathisch, zusammengekauert in den Gläsern, die Haare und Augen verklebt, ohne Freßlust. Die Sektion ergab bei allen Tieren die Zeichen von Enteritis; starke Injektion der Darmgefäße, Schwellung und Rötung der Darmschleimhaut; fast der ganze Darminhalt war schleimig. Teile des Darminhaltes und der Milz wurden wieder zu Plattenserien verarbeitet und dabei Kolonien gefunden, die den direkt aus den Fleischproben (nur ein Stück Rindfleisch ergab negativen Befund) und den Fäzes der Erkrankten isolierten in ihrem kulturellen und biologischen Verhalten entsprachen.

Besonders erwähnenswert erscheint mir, daß eine Maus unter den vorhin geschilderten Symptomen erkrankte und einging, die mit einer Hackfleischprobe gefüttert war, deren kulturelle Untersuchung ein negatives Resultat ergeben hatte. Ob dabei mit Mühlens, Dahm und Fürst (4) anzunehmen ist, daß die post mortem aus der Maus gezüchteten Paratyphusbazillen aus dem Hackfleisch stammten, oder die Maus bereits vor der Fütterung Bakterin der Paratyphusgruppe beherbergte, mag unentschieden bleiben. Da eine diesbezügliche Untersuchung der Maus vor der Fütterung nicht stattgefunden, wäre auch an diese letztere Möglichkeit zu denken.

Es ist durch Untersuchungen von **Uhlenhuth** und **Hübener** (5), sowie **Zwick** und **Heuser** (6) an großem Tiermaterial festgestellt, daß unter gesunden Mäusen echte Bazillenträger vorkommen, die gelegentlich zur gegenseitigen Infektion Veranlassung geben. Ferner hat **Heuser** (7) festgestellt, daß Mäuse an einer Autoinfektion zugrunde gehen durch Bakterien der Paratyphusgruppe, die ihre pathogenen Eigenschaften in den Tieren erst entfalten, nachdem durch besondere Ernährung, hauptsächlich reine Fleischnahrung, der Darm geschädigt ist. Andererseits wäre denkbar, daß die zur kulturellen Untersuchung verwandten kleinen Stückchen keine Paratyphusbazillen enthielten, dagegen andere Partien des Hackfleisches, die zur Verfütterung kamen, infiziert waren (8).

Über die Erfolge bei den verschiedenen Kulturverfahren — die Diagnose der aus dem Hackfleisch, den Wurstproben und den Fäzes der Erkrankten isolierten Vergiftungserreger lautete „Paratyphus B Schottmüller" (9, 10) —, ist zu bemerken, daß in den positiven Fällen, d. h. wo überhaupt Paratyphusbazillen gefunden wurden, jedes Verfahren Kolonien lieferte, die als Paratyphusbazillen anzusprechen waren. Während jedoch die mit frischem Material, noch mehr die mit einer Öse aus der Bouillonanreicherung beschickten Platten, zahlreiche andere Bakterien Kolonien aufwiesen, bestätigte sich auch diesmal die von uns gemachte Erfahrung, daß die Malachitgrün-Agarabschwemmung nach **Lentz-Tietz** für die Auffindung und Isolierung von Paratyphus aus einem Bakteriengemisch ein hervorragend elektives Verfahren darstellt. Auch in anderen Fällen haben wir wiederholt beobachtet, daß die Abschwemmungsserie Rein- oder fast Reinkultur von Paratyphus ergab, wo die mit demselben Material direkt beschickten Platten ein negatives Resultat geliefert hatten. Umgekehrt haben wir nie gefunden, daß die Malachitgrünabschwemmung keine Paratyphuskolonien geliefert hätte, wo die direkte Plattenserie Paratyphusbazillen ergab. Der einzige, nicht zu schwer wiegende „Nachteil" dieses Verfahrens liegt darin, daß die Diagnosenstellung sich um 24 Stunden verzögert.

Die aus den Sodinger Proben isolierten Kolonien wuchsen auf den **Drigalski-Conradi**schen Platten blau, durchscheinend, rund, etwas größer als gleichalte Typhuskolonien, auf Endoagar glasighell, ziemlich durchsichtig, ebenfalls rund und etwas größer als Typhuskolonien von demselben Alter. Nach einigen Tagen wurden die Kolonien auf Drigalski, zum Teil leicht zackig und undurchsichtiger, auf Endo war eine Abnahme der Helligkeit und leichte Rötung der Kuppe zu konstatieren. Andere Bakterien, wie Proteus, Faecalis alcaligenes, Dysenterie usw., die auf Drigalski und Endo ähnlich wie die genannten wachsen, konnten im Laufe der weiteren Untersuchung durch ihr Verhalten in den Differentialnährböden,



sowie durch Agglutinationsproben bald ausgeschlossen werden. Sämtliche Sodinger Stämme vergoren stark Traubenzucker (große Kuppe in dem geschlossenen Schenkel des V-förmigen Traubenzuckerbouillonröhrchens), starke Sprengung des Rothbergerschen Neutralrotagars, daneben mehr weniger Fluoreszenzbildung; in der Lackmusmolke bildeten die Bakterien Säure, die Farbe schlug innerhalb von 24 Stunden in rot um, Trübung trat dabei nicht auf. Nach Feststellung dieser chemisch-biologischen Eigenschaften wurden mit den betreffenden Stämmen Agglutinationsreihen mit verschiedenen Paratyphus B-Seren bis zum Endtiter (meist 1:10000) angestellt; da nach 3 bis 4 Stunden Aufenthalt im Brutschrank in allen Röhrchen außer in der Kochsalzkontrolle makroskopisch deutliche Agglutination, meist totale Ausflockung zu verzeichnen war, glaubten wir mit Berücksichtigung sämtlicher Eigenschaften berechtigt zu sein, die Diagnose „Paratyphus B" abzugeben.

Es ist selbstverständlich, daß die bisher angeführten Bedingungen von allen isolierten Stämmen erfüllt wurden, und es erübrigt sich daher, dies in den später folgenden Tabellen einzeln anzuführen. Vielmehr sollen dort nur die zu vergleichenden Untersuchungen herangezogenen Stämme besonders aufgeführt werden, zumal nach ihrem bereits geschilderten Verhalten schwerwiegende Unterschiede untereinander nicht zu erwarten sind; andererseits die ganzen Versuchsreihen zu umfangreich geworden wären.

In 12 Fällen, von denen in acht aus den Fäzes Paratyphusbazillen gezüchtet wurden, waren wir in der Lage, die Blutuntersuchung auf Agglutiningehalt vorzunehmen. Wir stellten die Gruber-Widalsche Reaktion an in den Serumverdünnungen 1:50, 1:100, 1:200. In je 1 ccm der verschiedenen Konzentrationen wurde dann eine Öse Typhus- bzw. Paratyphuskultur verrieben. Nach 3 bis 4 Stunden Brutschrankaufenthalt wurde das Resultat mit Lupe oder Agglutinoskop abgelesen. Der Beginn der Erkrankung lag bei den geprüften Fällen 7 bis 8 Tage zurück. In 5 Fällen war das Resultat positiv für Paratyphus bei 1:200, in 5 bei 1:100, in 1 bei 1:50 ±, in 1 negativ. Eine (Mit-)Agglutination von Typhus konnte in den angegebenen Konzentrationen nicht nachgewiesen werden. In 2 Fällen erhielten wir auch Milch erkrankter Mütter, konnten aber, obwohl deren Blut positive Reaktion 1:100 ergeben hatte, darin auch in der Verdünnung 1:10 keine Agglutinine feststellen, während für Menschen und Tiere die Reaktion gelegentlich positiv ausgefallen ist (11), (21). Leider war es nicht möglich durch wiederholte Untersuchung zu kontrollieren, ob nicht doch später Agglutinine in die Milch übergegangen sind.



Bei den Gruber-Widalschen Reaktionen handelt es sich zweimal um das Blut von Säuglingen, der eine 6 Monat alte hatte sicher die Infektion überstanden und zeigte Agglutination 1:100, der zweite 2 Monat alte zeigte Agglutination 1:50 ±; auch dieser hatte Krankheitssymptome geboten und war wohl von der Mutter infiziert. Der einzige Fall, in dem das Blut negativ reagierte, betraf einen Erwachsenen, in dessen Fäzes reichlich Paratyphusbazillen nachgewiesen werden konnten. Die Blutentnahme hatte 7 Tage nach der Erkrankung stattgefunden. Eine Erklärung für den negativen Ausfall ist von R. Paltauf im Handbuch von Kolle-Wassermann in der Arbeit: „Die Agglutination" gegeben, wenn er schreibt: „Bedingung für das Entstehen von Agglutininen ist die Resorption bakterieller Substanzen von den Geweben her ohne Veränderungen durch die Verdauungssäfte und zwar speziell des Magensaftes, ferner eine gewisse unbestimmt lange Inkubationszeit. Ob noch ein maßgebender Faktor im tierischen Organismus anzunehmen ist, ist nicht erwiesen, doch wäre zu erinnern, daß bei herabgekommenen Tieren, bei schweren Erkrankungen (akuten Infektionen) bei schweren Schädigungen der künstlichen Immunisierung es nicht oder nur mangelhaft zur Bildung von Agglutininen kommt."

Da die Bedingungen für die Resorption der Bakterien bei ihrem reichlichen Vorhandensein in den Fäzes wohl gegeben waren, so muß die mangelnde Agglutininbildung einem der anderen Faktoren zuzuschreiben sein. Ich möchte annehmen, daß die „Inkubationszeit" von 7 Tagen in diesem Falle zu kurz war. Da die Blutuntersuchung aber nicht wiederholt worden ist, kann diese Annahme nicht mehr als eine Vermutung sein; denn es ist ja nicht ausgeschlossen, daß andere Faktoren nicht in Frage kommen.

Dem Abschluß unserer rein diagnostischen Untersuchungen wurden noch einige Tierimpfungen mit drei isolierten Paratyphusstämmen angefügt zur Feststellung ihrer Pathogenität; die Ergebnisse sind in folgender Tabelle I niedergelegt.

Aus den Untersuchungen von Kutscher und Meinicke (12), sowie von Uhlenhuth (14) und Vagedes (13) geht hervor, daß die Virulenz von Paratyphus für Meerschweinchen ziemlich erheblichen Schwankungen unterliegt. Die beiden ersteren Autoren sahen Meerschweinchen bei Subkutanimpfung mit $^1/_{100}$ Öse in etwa 40 Tagen, letztere Autoren schon in 12 bis 18 Stunden zugrunde gehen. Auch die von uns geprüften Stämme zeigten, soweit die kleine Versuchsreihe ein Urteil gestattet, große Pathogenität für Meerschweinchen und weiße Mäuse. Bei subkutaner Impfung mittelgroßer Meerschweinchen mit $^1/_{1000}$ Öse 24 Stunden alter Kultur starben 2 Tiere innerhalb von 6 Tagen, 1 blieb dauernd gesund;



Tabelle I.

Pathogenitätsprüfung.

Nr.	Stamm	Dosis	Tier	Resultat	Impfung
1	136 (aus Hackfleisch)	1/1000 Öse	Meerschw. (mittelgroß)	† nach 6 Tagen	subkutan
2	1125 (aus gehacktem Rindfleisch)	"	"	nach 4 Wochen gesund aus der Beobachtung entlassen	"
3	1172 (aus Fäzes)	"	"	† nach 5 Tagen	"
1	136	1/10 Öse	"	† nach 7 Tagen	"
2	1125	"	"	† " 24 Stunden	"
3	1172	"	"	† " 4½ Tagen	"
1	136	1/10 Öse	"	† nach 4 Tagen	intraperitoneal
2	1125	"	"	† " 6 "	"
3	1172	"	"	† " 4 "	"
1	136	1/100 Öse	Maus (weiß)	† nach 12 Stunden	subkutan
2	1125	"	"	† " 72 "	"
3	1172	"	"	† " 84 "	" (schon nach 12 Std. schwerkranker Eindruck)
1	136	1/10 Öse	"	† nach 12 Stunden	subkutan
2	1125	"	"	† " 12 "	"
3	1172	"	"	† " 12 "	"

bei $^1/_{10}$ Öse starben die Tiere innerhalb von 1 bis 7 Tagen; die gleiche Dosis intraperitoneal tötete die Tiere in 4 bis 6 Tagen; ein großer Unterschied gegenüber der Subkutanimpfung ist hier nicht zu verzeichnen. Bei den einzelnen Schwankungen spielen wohl Virulenzunterschiede der Stämme und Resistenzunterschiede der Tiere mit, abgesehen davon, daß bei Verabreichung der angegebenen Dosen auch bei möglichst genauem Arbeiten doch nicht die gleiche Anzahl der Bakterien verimpft wird. Die Wirkung stärkerer Dosen tritt deutlicher bei der Impfung der Mäuse zutage. Bei $^1/_{10}$ Öse subkutan starben die Tiere in 12 Stunden, während bei $^1/_{100}$ Öse der Tod innerhalb von 12 bis 84 Stunden eintrat, etwa der gleichen Zeit, die Kutscher und Meinicke gefunden haben. Der Befund von Paratyphusbazillen in Blut und Organen der eingegangenen Tiere beweist, daß der Tod auf die Impfung mit Sicherheit zurückgeführt werden kann.

Im vorstehenden ist der Gang der Untersuchungen und die Begründung der Diagnose Paratyphus B bei den Sodinger Stämmen geschildert. Doch da Paratyphus- und Enteritisbazillen in ihrem Verhalten immerhin so viel Gemeinsames haben, daß sie durch Kultur nicht zu unterscheiden sind, und die Medizinalbehörde auch wegen des gegen den Großschlächter eventuell einzuleitenden Gerichtsverfahrens großen Wert auf die Diagnose „Paratyphus-Enteritis" legte, war die Veranlassung zu ausgedehnteren Vergleichsversuchen von selbst gegeben; zudem sind nach Hübener (15) bei den 65 Fleischvergiftungen mit positivem Bakterienbefund — er gibt davon 36 Paratyphus- und 29 Enteritisinfektionen an — beide Erreger in fast gleichem Maße beteiligt.

Die weiteren Prüfungen wurden uns dadurch erleichtert, daß uns vom Kaiserl. Gesundheitsamt, vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin und vom hygienischen Institut in Jena je ein Stamm Bact. enteritidis Gärtner zur Verfügung gestellt wurde. Außerdem wurden uns vom Kaiserl. Gesundheitsamt, vom Institut für Infektionskrankheiten und vom hygienischen Institut in Halle in liebenswürdigster Weise Enteritis-Immunsera überlassen, wofür den Genannten an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen sei. Ferner wurden zum Vergleich herangezogen ein Stamm Enteritidis Gärtner-Kràl (aus unserer Sammlung), ein Typhus und ein Coli aus Fäzes; ein Paratyphus B Kl. — letzterer stammt aus dem Blut einer unter dem Bilde des Abdominaltyphus erkrankten Patientin — und verschiedene von den Sodinger Stämmen aus den Fleischwaren und Fäzes der Erkrankten. Angaben über die nähere Herkunft der vier Enteritisstämme fehlen uns.

In den später aufgeführten vergleichenden Agglutinations- und Absättigungsversuchen wurden verschiedene im Institut vorrätige Sera von Merck und dem Dresdener Seruminstitut benutzt; außer diesen wurden zwei selbst hergestellte Sera verwandt.

Die Herstellung der beiden Sera geschah durch intravenöse Injektion von steigenden Mengen Reinkultur; die Bakterien wurden vorher durch Erhitzen auf 60° während 1 Stunde abgetötet. Verwandt wurden Kaninchen, die entblutet wurden, nachdem der Serumtiter beim Ent. Gärtner-Jena auf 0·0005 und beim Paratyphus B Kl.-Tier auf 0·0002 gestiegen war (vgl. Tabelle II).

Wie aus Tabelle II ersichtlich, wurden die Stämme zunächst auf Indolbildung geprüft. Das Resultat war bei allen, mit Ausnahme von Bact. coli negativ. Die Prüfung wurde vorgenommen an 15 Tage alten Bouillonkulturen. Es sei hier bemerkt, daß die verwandte Bouillon Pepton-Witte enthielt, da Poppe (16) bei den von ihm untersuchten Paratyphusstämmen nach 15tägiger Züchtung aus Pepton-Witte-Indolbildung auf-



Tabelle II.

Nr.	Stamm	Indolbildung in Bouillon	Trübung und Häutchenbildung [1]
1	Ent. Gärtner, Jena	keine Indolbildung	+
2	„ „ Inst. f. Infektionskrankh.	„ „	+
3	„ „ Kaiserl. Gesundheitsamt	„ „	+
4	„ „ Kràl	„ „	+
5	Typhus 1030	„ „	+ (schwächer)
6	Paratyphus B. Kl.	„ „	+
7	Bacterium coli (aus Fäzes)	Indolbildung positiv	+
8	Stamm 1125 (aus gehacktem Rindfleisch)	Paratyphus B.-Stämme aus Sodingen-Annen. keine Indolbildung	+
9	„ 1165 (aus Mettwurst)		+
10	„ 1123 (aus gehackt. Schweinefl.)		+
11	„ 1040 (aus Wurst aus Annen) .		+
12	„ 1040 (derselbe Stamm a. d. Maus)		+
13	„ 659 (Mettwurst aus Annen). .		+
14	„ 1234 (aus der Milz der †) . .		+
15	„ 149 (aus Fäzes)		+
16	„ 350 „ „		+
17	„ 351 „ „		+
18	„ 352 „ „		+
19	„ 356 „ „		+
20	„ 360 „ „		+
21	„ 528 „ „		+
22	„ 538 „ „		+
23	„ 539 „ „		+

[1] Häutchenbildung von kleinsten am Rande haftenden Fetzen bis zur Bedeckung der ganzen Oberfläche.

treten sah. Andere Peptonarten habe ich nicht geprüft. Bei unseren Stämmen konnte ich diesen Befund also nicht bestätigen. Die Vornahme der Reaktion erfolgte nach den Angaben von K. B. Lehmann und Neumann (17): zu den Kulturen wurde etwa das halbe Volum 10 prozent. Schwefelsäure, dann nach Erhitzung auf 80° von einer $^1/_2$ promill. Natriumnitritlösung 0·5 bis 2 ccm allmählich zugesetzt. Eine leichte Andeutung von Rotfärbung trat gelegentlich auf, konnte aber nicht als positiv angesprochen werden, zumal der Farbstoff durch Amylalkohol oder Chloroform nicht extrahiert werden konnte. Die gebrauchte Schwefelsäure war vorher auf das Fehlen von Nitraten und Nitriten geprüft.

Auch bei den herangezogenen Vergleichstämmen (außer Coli) konnte Indolbildung nicht nachgewiesen werden. Dagegen konnten wir, wie Kutscher und Meinicke (18), bei unseren Paratyphusstämmen auch ein Bröckligwerden der Bouillonkulturen verzeichnen.



Tabelle III veranschaulicht das Verhalten der verschiedenen Stämme in Petruschkyscher Lackmusmolke. Kutscher gibt in seiner Arbeit: „Über Paratyphus“ im Kolle-Wassermann (I. Ergänzungsband) an, daß der Paratyphus nach anfänglicher Säurebildung und leichter Trübung in der Lackmusmolke stark Alkali bildet; über die Zeit des Eintritts des Farbenumschlages seien die Angaben wechselnd (von 2 Tagen bis zu mehreren Wochen). Das trifft für die von uns geprüften Paratyphusstämme zu. Zwar eine Trübung war höchstens angedeutet; dagegen trat bei den Paratyphusstämmen nach anfänglicher Säurebildung ein mehr weniger intensiver Umschlag in blau ein; mit Ausnahme eines Stammes, 347, der erst auch bei wiederholter Prüfung nach 3 Wochen totale Bläuung hervorrief, hatte sich der Umschlag in ein sattes Blau innerhalb der ersten 12 Tage vollzogen. Der Unterschied in der Alkalibildung unter den Paratyphusstämmen war also rein quantitativer Art. Was die geprüften Gärtnerstämme anlangt, so hatte sich der Umschlag beim Ent. Gärtner Gesundheitsamt in 9, beim Ent. Gärtner Jena in 12 Tagen vollzogen, während beim Ent. Gärtner Kràl schon nach $2^1/_2$ Tagen vollständige Klärung mit Trübung eingetreten war. Abgesehen von einer ganz leichten, rötlichen Verfärbung, die sich wie beim Typhus während der ganzen Beobachtungszeit von 22 Tagen nicht mehr änderte, ließ der Ent. Gärtner vom Institut für Infektionskrankheiten die Molke gänzlich unverändert. Dieses Verhalten würde der von van Ermengem (19) in seiner Arbeit: „Über die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen“ geforderten Eigenschaft: ziemlich starkes Wachstum in der Petruschkyschen Lackmusmolke ohne Farbenänderung oder Säureproduktion“, entsprechen, wenn nicht die fehlende Vergärung von Traubenzucker in den verschiedenen Nährböden (Neutralrotagar, Traubenzuckerbouillon) und nicht zuletzt das agglutinatorische Verhalten diesen Stamm dem Typhus an die Seite stellten.

Nach Ausschluß dieses Stammes bestätigen unsere Befunde die von Uhlenhuth und Hübener ausgesprochene Ansicht, daß Unterschiede im Gärvermögen verschiedenen Zuckerarten gegenüber und in den reduzierenden Eigenschaften von Farbstoffen sich nicht konstant erweisen. Auch in der Häutchenbildung ist kein durchgreifender Unterschied zu erblicken.

Im Band XXXIII der „Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte“ veröffentlichte Schern seine Untersuchungen „Über das Verhalten verschiedener Stämme des Bacillus paratyphosus B und des Bacillus enteritidis Gärtner in Arabinose und Xylose-Lackmusbouillon“ und gelangte zu dem Endresultat, daß die von ihm geprüften Paratyphosus- und Enteritisstämme sich durch ihr Verhalten in den beiden Nährböden in fünf bzw. zwei



Tabelle
Verhalten in

Nummer		1 Tag alt	2½ Tage alt	6 Tage alt	7 Tage alt
1	Ent. Gärtner, Jena . . .	violett-klar	hellrot-klar	beginnender Umschlag in blau	violett
2	Ent. Gärtner . . . . . . (Inst. f. Infektionskrankh.)	blauviolett Typhus 1030	blauviolett bis rotviolett	unverändert	unverändert
3	Ent. Gärtner . . . . . . (Kaiserl. Gesundheitsamt)	hellrot-klar	hellrot-klar	rotviolett	blauviolett
4	Ent. Gärtner (Kràl) . . .	violett (leicht. Umschlag in blau	blau-trüb	blau-trüb	blau-trüb
5	Typhus 1030	blauviolett bis rotviolett	unverändert	unverändert	unverändert
6	Paratyphus B. Kl. . . .	hellrot-klar	„	rotviolett	violett
7	Bacterium coli (aus Fäzes)	hellrot-getrübt	hellrot-getrübt	unverändert	unverändert
8	Stamm 1125 . . . . (Paratyphus B-Stämme aus Sodingen-Annen: Nr. 8–22)	hellrot-klar	unverändert	beginnender Umschlag in blau	hellviolett
9	„ 1234	„	„	„	violett
10	„ 659	„	„	„	hellviolett
11	„ 136	„	„	„	„
12	„ 1040	„	„	„	„
13	„ 132	„	„	„	violett
14	„ 134	„	„	„	„
15	„ 160	„	„	„	hellviolett
16	„ 178	„	„	rot	rotviolett
17	„ 568	„	„	beginnender Umschlag in blau	violett
18	„ 347	„	„	hellrot	hellrot
19	„ 150	„	„	rotviolett	violett
20	„ 156	„	„	beginnender Umschlag	hellviolett
21	„ 173	„	„	„	„
22	„ 542	„	„	rotviolett	violett
23	„ 1162	„	„	„	„
24	Kontrolle . . .	blauviolett, unverändert	unverändert	unverändert	unverändert

I.

ckmusmolke.

9 Tage alt	12 Tage alt	14 Tage alt	16 Tage alt	18 Tage alt	22 Tage alt
ınverändert	blau, krümeliges Häutchen	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
,,	unverändert	,,	,,	,,	,,
blau	blau, krümeliges Häutchen	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
nverändert	unverändert	,,	,,	,,	,,
,,	blau	,,	,,	,,	,,
,,	unverändert	,,	,,	,,	,,
violett	blau	,,	,,	,,	,,
blau	tiefblau, krümeliges Häutchen	,,	,,	,,	,,
violett	blau	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	violett	tiefviolett	,,	,,	,,
,,	blau	unverändert	,,	,,	,,
nverändert	unverändert	tiefrotviolett	,,	,,	,,
,,	blau	unverändert	,,	,,	,,
..	unverändert	,,	,,	leicht violett verfärbt	blau
,,	blau	,,	,,	unverändert	unverändert
violett	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
blau	,,	,,	,,	,,	,,
,,	,,	,,	,,	,,	,,
nverändert	unverändert	,,	,,	,,	,,

Gruppen einteilen lassen. Das gab uns Veranlassung, ebenfalls eine Prüfung unserer Stämme in Arabinose-Lackmusbouillon vorzunehmen. Die Bouillon wurde genau nach seinen Angaben zubereitet; jedoch wurde die fertige Bouillon vor dem Zusatz von Arabinose und Lackmustinktur (Kahlbaum) und der folgenden Sterilisation im strömenden Wasserdampf mit Bact. coli beimpft, dann 18 Stunden zur Vergärung etwa vorhandenen Zuckers in den Brutschrank gestellt und darauf durch ein Reichelfilter klar filtriert. Die Resultate des Versuchs enthält Tabelle IV.

Tabelle IV.

Verhalten in Arabinose-Lackmusbouillon

	Farbreaktion nach			Gasbildung nach		
	24 Std.	48 Sdt.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Soding. Fäzesstamm Nr. 149	rot	rot	rot	+	+	+
„ 150	„	„	„	+	+	+
„ 156	„	„	„	+	+	+
„ 158	„	„	„	+	+	+
„ 160	„	„	„	+	+	+
„ 161	„	„	„	+	+	+
„ 162	„	„	„	+	+	+
„ 164	„	„	„	+	+	+
„ 167	„	„	„	+	+	+
„ 169	„	„	„	+	+	+
„ 170	„	„	„	+	+	+
„ 171	„	„	„	+	+	+
„ 172	„	„	„	+	+	+
„ 173	„	„	„	+	+	+
„ 175	„	„	„	+	+	+
„ 178	„	„	„	+	+	+
„ 307	„	„	„	+	+	+
„ 347	„	„	„	+	+	+
„ 348	„	„	„	+	+	+
„ 349	„	„	„	+	+	+
„ 350	„	„	„	+	+	+
„ 351	„	„	„	+	+	+
„ 352	„	„	„	+	+	+
„ 355	„	„	„	+	+	+
„ 356	„	„	„	+	+	+
„ 360	„	„	„	+	+	+
„ 528	„	„	„	+	+	+
„ 533	„	„	„	+	+	+
„ 537	„	„	„	+	+	+
„ 538	„	„	„	+	+	+
„ 539	„	„	„	+	+	+
„ 541	„	„	„	+	+	+



Tabelle IV. (Fortsetzung.)

	Farbreaktion nach			Gasbildung nach		
	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Soding. Fäzesstamm Nr. 542	rot	rot	rot	+	+	+
„ 550	„	„	„	+	+	+
„ 557	„	„	„	+	+	+
„ 558	„	„	„	+	+	+
„ 562	„	„	„	+	+	+
„ 565	„	„	„	+	+	+
„ 568	„	„	„	+	+	+
„ 1172	rot-(gelb)	rot-(gelb)	„	+	+	+
Aus Dünndarm } der †	rotgelb	rotgelb	rot-(gelb)	+	+	+
Aus Milz . . } der †	rot	rot	rot	+	+	+
Fleischstämme . Nr. 1120 (aus Sodingen-Annen)	„	„	„	+	+	+
„ 1123	„	„	„	+	+	+
„ 1125	rotgelb	rotgelb	„	+	+	+
„ 1162	„	„	„	+	+	+
„ 1165	„	„	„	+	+	+
„ 136	rot	rot	„	+	+	+
„ 1040	„	„	„	+	+	+
„ 659	„	„	„	+	+	+
Typhusstamm . Nr. 1030	unverändert	unverändert	unverändert	—	—	—
„ 991	„	„	„	—	—	—
Paratyphus B. Kl. . . .	rot	rot	rot	+	+	+
„ B. (aus Galle) 177	„	„	„	+	+	+
Ent. Gärtner, Jena . . .	„	„	„	+	+	+
„ „ Gesundh.-Amt	„	„	„	+	+	+
„ „ Inst. f. Infkr.	unverändert	unverändert	unverändert	—	—	—
Bacterium coli	rotgelb	gelb	schmutzig-[1] gelb	+	++	++
Kontrolle	unverändert	unverändert	unverändert	—	—	—

[1] Schlug nach 7 Tagen in ein schmutziges Violett um.

Ohne weiteres sind durch ihr Verhalten zu unterscheiden die Typhusstämme, der Ent. Gärtnerstamm vom Institut für Infektionskrankheiten (keine nennenswerte Farbenänderung) und das Bact. coli. Eine Abweichung unter den Paratyphusstämmen zeigten ein Fleischstamm, 1125, ein Fäzesstamm 1172, und der aus dem Dünndarm der † gezüchtete Stamm; die am 1. und 2. Tag einen Umschlag in rotgelb hervorriefen, am 3. Tage aber wie alle anderen Paratyphusstämme den Nährboden rot färbten. Während der 3 ersten Tage standen die Stämme im Brutschrank. Dann wurden sie noch 14 Tage bei Zimmertemperatur weiter

beobachtet, ohne eine Änderung zu zeigen. Nur das Bact. coli veränderte die schmutziggelbe Farbe in schmutzigviolett.

Gas bildeten alle Paratyphusstämme und am meisten das Bact. coli. Der Unterschied in der Farbenänderung von rot und rotgelb scheint auch hier ein quantitativer zu sein, da nach 3 Tagen alle Stämme die gleiche Färbung der Lackmusbouillon bewirkt hatten. Einen Unterschied zwischen den einzelnen Paratyphus, Ent. Gärtner Jena und Ent. Gärtner Gesundheitsamt ergab dieser Nährboden bei unserer Prüfung nicht.

Die gebräuchlichen Kulturverfahren ergaben, wie aus den obigen Untersuchungen hervorgeht, keinen generellen Unterschied zwischen den Gärtner- und Paratyphusstämmen, anders die Agglutination, wie aus den Tabellen V A, B, C, D, E zu ersehen ist.

Tabelle. V.

Agglutinationsproben.

A. Typhusserum (Titer 1 : 10000 nach 3 Stunden Brütschrank).

	1 : 100	1 : 200	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 5000	1 : 10 000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ Gesundheitsamt	+++	+++	++	±	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infektionskr.[1]	+	+	—	—	—	—	—	—
„ „ Kràl	++	+	+	+	—	—	—	—
Paratyph. B. Kl.	+	—	—	—	—	—	—	—
„ 1123 (gehackt. Schweinefl.)	++	+	—	—	—	—	—	—
„ 1125 (gehackt. Rindfleisch)	++	+	—	—	—	—	—	—
„ 1165 (Mettwurst)	+	—	—	—	—	—	—	—
„ 1040 (Wurst aus Annen)	++	+	—	—	—	—	—	—
„ 1040 (aus der Maus)	++	+	—	—	—	—	—	—
„ 1234 (aus der Milz) der †	++	+	—	—	—	—	—	—
„ 149 (aus Fäzes)	++	±	—	—	—	—	—	—
„ 1172 („ „)	+	+	—	—	—	—	—	—
„ 136 (Hackfleisch)	+	+	—	—	—	—	—	—
Typhus 1030	+++	+++	+++	+++	++	++	+	—

[1] Nach 20 Stunden Zimmertemperatur 1 : 10 000 +.

Erklärung der Tabellen:

+++ = Vollständig ausgeflockt, überstehende Flüssigkeit klar.
++ = Sehr gut ohne Lupe zu erkennen.
+ = Deutlich mit der Lupe zu erkennen.
± + Zweifelhafte Agglutination.



B. **Paratyphus B-Serum** (selbst hergestellt mit Paratyphus B. Kl., Titer 1:5000).

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10 000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena	+++	++	+	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt . .	+++	++	++	+	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	+++	++	+	—	—	—	—	—
„ „ Kràl	+	+	±	—	—	—	—	—
Paratyphus 1123	+++	+++	++	++	+	—	—	—
„ 1125	+++	++	++	++	±	—	—	—
„ 1165	+++	+++	++	++	+	—	—	—
„ 1040	+++	+++	+++	+++	+	—	—	—
„ 1040 (Maus) .	+++	+++	+++	++	++	+	—	—
„ 1234	+++	+++	++	++	+	±	—	—
„ 149	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
Typhus 1030	++	++	+	—	—	—	—	—
Paratyphus B Kl.	+++	+++	++	++	+	+	—	—

C. **Enteritidis Gärtner-Serum** (selbst hergestellt mit Stamm Jena, Titer 1:2000).

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	NaCl
Ent. Gärtner Ges.-Amt . .	+++	+++	+++	++	+	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	++	+	+	—	—	—	—
„ „ Kràl . . .	++	++	+	+	+	—	—
Paratyphus B Kl. . . .	+++	++	+	—	—	—	—
„ 1123	++	+	+	—	—	—	—
„ 1125	++	+	+	—	—	—	—
„ 1165	+++	+	±	—	—	—	—
„ 1040	+++	++	+	—	—	—	—
„ 1040 (Maus) .	++	+	+	—	—	—	—
„ 1234	+++	++	++	—	—	—	—
„ 149	++	+	±	—	—	—	—
Ent. Gärtner, Jena . . .	+++	+++	++	++	+	—	—

D. **Enteritidis-Serum** vom Kaiserl. Gesundheitsamt (Titer 1:4000).

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	+++	+++	++	—	—	—	—
„ „ Kràl . . .	+++	++	++	++	+	+	—
Paratyphus 136	—	—	—	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—	—	—
„ 1172	—	—	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—	—	—
Ent. Gärtner Ges.-Amt .	+++	+++	+++	+++	++	+	—



E. Enteritidis-Serum vom Institut für Infektionskrankh. (Titer 1:4000).

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	+++	++	++	++	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+++	+++	+++	+++	++	++	—
„ „ Král . . .	+++	+++	++	++	++	—	—
Paratyphus 136	—	—	—	—	—	—	—
„ 1125	+	—	—	—	—	—	—
„ 1172	—	—	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—	—	—
Ent. Gärtner Inst. f. Infkr.	++	++	++	+	+	+	—

Die Feststellung der Resultate erfolgte jedesmal nach 3stündigem Aufenthalt im Brutschrank. Die nach weiteren 20 Stunden bei Zimmertemperatur erhaltenen Ergebnisse sind aus dem Grunde nicht angeführt, weil die Ergebnisse sich nicht wesentlich änderten, es sei denn, daß eine zweifelhafte Agglutination positiv wurde, oder daß bei der nächst höheren Stufe Agglutination auftrat, mit einer Ausnahme, die in Tabelle V (A) bereits angegeben ist; der Enteritis Gärtnerstamm vom Institut für Infektionskrankheiten zeigte sich nämlich bei der 2. Ablesung vom Typhusserum bis zum Grenztiter 1:10000 agglutiniert, was dem entspricht, was weiter oben über sein kulturelles Verhalten schon erwähnt wurde.

Alle Tabellen zeigen gemeinsam:

1. daß die betreffenden Sera die homologen Stämme weitaus am stärksten beeinflußten;

2. daß sämtliche Paratyphusstämme sich in allen Seren untereinander gleich verhielten, abgesehen von geringen Schwankungen, wie sie immer beobachtet werden;

3. daß die Gärtnerstämme größeren quantitativen Schwankungen unterlagen;

4. daß Typhus, Gärtner und Paratyphus wohl durch die Agglutination voneinander unterschieden werden konnten.

Ferner geht aus den Tabellen V A, B und C hervor, daß die heterologen Stämme bis zu einer gewissen Höhe mitagglutiniert wurden:

vom Typhusserum die Paratyphusstämme bis 1:200, die Gärtnerstämme bis 1:500—1000;

vom Paratyphusserum der Typhusstamm bis 1:500, die Gärtnerstämme bis 1:500—1000;

vom Ent. Gärtnerserum die Paratyphusstämme bis 1:500.

Die Erscheinung der Mitagglutination ist von Durham (22) damit erklärt worden, daß das Agglutinin keine einheitliche Substanz darstellt, sondern aus zahlreichen Einzelagglutininen besteht, die den einzelnen



Rezeptoren der Bakterien entsprechen; wirkt ein Immunserum mit all seinen Einzelagglutininen auf den ganzen Rezeptorenapparat der Bakterien (= homologer Stamm) ein, so gibt die Agglutination den stärksten Ausschlag (Hauptagglutination), während andere Bakterien je nach ihrem Gehalt an gemeinsamen Rezeptoren von demselben Serum verschieden hoch agglutiniert werden (Mitagglutination). Unser Agglutinationsergebnis mit Typhusserum dokumentiert eine große Übereinstimmung des Rezeptorenapparates der Gärtnerstämme mit dem der Typhusbazillen, während die Agglutination auf eine weit geringere Verwandtschaft der letzteren mit den Paratyphusbazillen hinsichtlich ihrer Struktur schließen läßt, obwohl der Paratyphusbacillus imstande ist, ein Krankheitsbild hervorzurufen, das sich oft kaum von dem des Abdominaltyphus unterscheiden läßt. Von den einzelnen Stämmen verfügen Ent. Gärtner Kràl und Ent. Gärtner vom Kaiserl. Gesundheitsamt über den mannigfachsten Rezeptorengehalt, da sowohl ihre Haupt- als auch Mitagglutination in den geprüften Seren am stärksten ist; wobei nicht vergessen sei, daß lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Stämme leichter agglutinabel sind als frisch isolierte. Die Tabellen V D und E würden nach der Seitenkettentheorie von Ehrlich so zu deuten sein, daß zur Herstellung der betreffenden Immunsera Gärtnerstämme verwendet wurden, die keine nennenswerte Verwandtschaft mit den Paratyphusbazillen aufwiesen, da nur einmal Mitagglutination bei 1:100 gefunden wurde, mithin Agglutinine, die zu den Rezeptoren der Paratyphusbazillen paßten, fast vollständig fehlten.

Zur weiteren Differenzierung der geprüften Stämme wurden Absättigungsversuche nach Castellani angestellt, deren Resultate in den Tabellen VI (A, B, C, D, E, F) niedergelegt sind.

Tabelle VI.

Absättigungsversuche.

A. Paratyphusserum B (selbst hergestellt mit Stamm B Kl., Titer 1:5000), abgesättigt mit Paratyphus B Kl.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	NaCl
Paratyphus B Kl. . . .	+	—	—	—	—	—	—
„ 136	+	—	—	—	—	—	—
„ 1125	+	—	—	—	—	—	—
„ 347	+	—	—	—	—	—	—
„ 659	+	—	—	—	—	—	—
Ent. Gärtner, Jena . . .	—	—	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+	—	—	—	—	—	—
„ „ Kràl . . .	±	—	—	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	+	—	—	—	—	—	—
Typhus 1030	+	—	—	—	—	—	—

B. Enteritidisserum (selbst hergestellt mit Stamm Ent. Gärtner, Jena, Titer 1:2000), abgesättigt mit Ent. Gärtner, Jena.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	—	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt . .	—	—	—	—	—	—
„ „ Kràl . . .	—	—	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	—	—	—	—	—	—
Paratyphus B Kl.	—	—	—	—	—	—
„ 136	—	—	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—	—
„ 347	—	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—	—
Typhus 1030	+	—	—	—	—	—

C. Typhusserum Merck (Titer 1:10000), abgesättigt mit Stamm Typh. 1030.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	NaCl
Typhus 1030	±	—	—	—	—
Ent. Gärtner, Jena . . .	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+	—	—	—	—
„ „ Kràl . . .	—	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	±	—	—	—	—
Paratyphus B Kl. . . .	±	—	—	—	—
„ 136	±	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—
„ 347	±	—	—	—	—
„ 659	+	±	—	—	—

D. Enteritidisserum vom Institut für Infektionskrankheiten (Titer 1:4000), abgesättigt mit Stamm Ent. Gärtner, Institut für Infektionskrankheiten.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	+	±	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+++	++	++	+	+	—	—
„ „ Kràl . . .	++	+	—	—	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	+	+	+	—	—	—	—
Paratyphus B Kl. . . .	±	—	—	—	—	—	—
„ 136	—	—	—	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—	—	—
„ 347	—	—	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—	—	—
Typhus 1030	++	++	+	—	—	—	—

E. Enteritidisserum vom Institut für Infektionskrankheiten (Titer 1:4000), abgesättigt mit Stamm Ent. Gärtner, Jena.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	+	±	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+++	++	++	+	—
„ „ Kràl . . .	++	++	+	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	++	++	+	±	—
Paratyphus B Kl. . . .	+	±	—	—	—
„ 136	—	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—
„ 347	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—
Typhus 1030	++	++	++	±	—

F. Enteritidisserum vom Kaiserl. Gesundheitsamt (Titer 1:4000), abgesättigt mit Stamm Ent. Gärtner, Jena.

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	NaCl
Ent. Gärtner, Jena . . .	—	—	—	—	—	—	—
„ „ Ges.-Amt .	+++	+++	++	++	+	+	—
„ „ Kràl . . .	++	+	+	±	—	—	—
„ „ Inst. f. Infkr.	—	—	—	—	—	—	—
Paratyphus B Kl. . . .	—	—	—	—	—	—	—
„ 136	—	—	—	—	—	—	—
„ 1125	—	—	—	—	—	—	—
„ 347	—	—	—	—	—	—	—
„ 659	—	—	—	—	—	—	—
Typhus 1030	+	±	—	—	—	—	—

Bei diesen Versuchen wurde folgendermaßen vorgegangen: Je 5 ccm der betreffenden Sera in der Verdünnung 1:100 wurden mit einer ganzen Schrägagarkultur (24 Stunden alt) versetzt, darauf 3 Stunden in den Brutschrank gestellt und dann in der Zentrifuge bei 3 bis 4000 Umdrehungen $^1/_4$ Stunde zentrifugiert. Die oben stehende, klare Flüssigkeit wurde abpipettiert; 1 ccm des abgesättigten Serums wurde dann mit 1 Öse des Stammes, der zur Absättigung gedient hatte, versetzt und nach 1 stündigem Aufenthalt im Brutschrank auf Agglutination untersucht. Zeigte sich dann keine oder nur ganz schwache Agglutination, so wurde der eigentliche Versuch, wie aus den Tabellen ersichtlich, angestellt; war nach 1 Stunde deutliche Agglutination in dem Proberöhrchen vorhanden, so wurde die Absättigung des gesamten Serums wiederholt. Sowohl alle zur Absättigung wie zur Agglutination verwandten Stämme waren nicht über 24 Stunden alt; die Ablesung der in den Tabellen niedergelegten Resultate erfolgte nach 3 stündigem Verweilen im Brutschrank.

Tabelle VI, A zeigt, daß bei der Absättigung des selbst hergestellten Paratyphusserums mit dem zur Herstellung benutzten Stamm Paratyphus B Kl. nicht nur die Agglutinine für diesen, sondern auch für die anderen Paratyphus-, sowie Gärtner- und Typhusstämme absorbiert worden waren, die bei dem reinen Agglutinationsversuch bis zu der Höhe von 1:500 bis 1000 agglutiniert wurden. Immerhin war noch bei 1:100 mit Ausnahme des Ent. Gärtner Jena in dem abgesättigten Serum für die geprüften Stämme Agglutination nachzuweisen, allerdings auch für den zur Absättigung benutzten Paratyphusstamm B Kl. Weitgehender war die Absättigung bei dem II. Enteritis Gärtnerserum mit dem zu seiner Herstellung benutzten Stamm (Tabelle VI, B). Hier waren für alle Enteritis Gärtner- und Paratyphusstämme die Agglutinine ausgefällt, nur der Typhusstamm wurde noch in der Verdünnung 1:100 agglutiniert, mithin enthielt das Serum agglutinationsfähige Substanzen, die speziell Affinitäten zu den Typhusrezeptoren besaßen.

Ebenso gelang es, Typhusserum mit dem Typhusstamm 1030 soweit abzusättigen, daß die geprüften Gärtner- und Paratyphusstämme, wie der homologe Stamm nur noch unwesentlich beeinflußt wurden (Tabelle VI, C).

Anders verhielt es sich mit dem Gärtnerserum vom Institut für Infektionskrankheiten (Tabelle VI, D). Wenn auch eine vollständige Ausfällung der agglutinogenen Substanz für den zur Absättigung dienenden Stamm nicht erreicht war, so zeigte doch die stärkere Beeinflussung des Typhus- und des Gärtnerstammes vom Kaiserl. Gesundheitsamt (1:2000 +), daß dieses Serum einen Überschuß an Agglutininen für diese beiden Stämme besaß. Zur Herstellung dieses Serums dürfte jedenfalls ein anderer als der zur Absättigung benutzte Stamm gedient haben. Die Agglutinine für die Paratyphusbazillen dagegen waren durch den Stamm vom Institut für Infektionskrankheiten absorbiert.

Ebenso vermochte, wie aus Tabelle VI, E hervorgeht, der Gärtnerstamm Jena aus dem Gärtnerserum vom Institut für Infektionskrankheiten nicht die Agglutinine für die drei anderen Gärtnerstämme und den Typhus 1030 zu absorbieren, wohl aber für die Paratyphusstämme, wenigstens wurde der Paratyphusstamm B Kl. nicht mehr höher als der Gärtnerstamm Jena selber agglutiniert.

Auch aus dem Serum vom Kaiserl. Gesundheitsamt (Tabelle VI, F) vermochte der Gärtnerstamm Jena die Agglutinine für Typhus 1030, für den Gärtnerstamm Kràl nur bis zu einer gewissen Höhe, für den Gärtnerstamm vom Kaiserl. Gesundheitsamt kaum wesentlich auszufällen, dagegen ganz für die Paratyphusstämme und den Gärtnerstamm vom Institut für Infektionskrankheiten. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß in dem Rezeptorenapparat der geprüften vier Gärtnerstämme ziemlich große Ver-



schiedenheiten bestehen müssen, daß dagegen größere Übereinstimmung bei den Rezeptoren der geprüften Paratyphusstämme herrscht, ferner, daß der Gärtnerstamm Jena den Paratyphusstämmen näher steht, als die anderen Gärtnerstämme.

Daß die Agglutination der jedesmaligen heterologen Stämme, trotz ihrer zum Teil nicht geringen Höhe, bei den eigentlichen Agglutinationsproben mit Recht als Mitagglutination bezeichnet wurde, lehren auch die hier angeführten sechs Absättigungsversuche. Als Gesamtergebnis der Agglutinations- und der Absättigungsversuche können wir sowohl die große Spezifizität der Agglutinine (Hauptagglutinine) als die Verschiedenheit derselben (Partialagglutinine), die den gemeinsamen Rezeptoren verschiedener Bakteriengruppen entsprechen, konstatieren, oder Paratyphus- und Enteritis Gärtnergruppe sind durch diese Reaktionen scharf zu unterscheiden, nicht aber die Bakterien einer Gruppe untereinander.

Es lag nahe zu versuchen, ob nicht durch die Komplementbindungsreaktion nach dem Vorgehen von Bordet und Gengou eine Differenzierung der beiden Bakteriengruppen möglich sei, zumal es Altmann gelungen war, Paratyphus und Ent. Gärtnerbakterien nach dieser Methode scharf zu trennen.

Die Resultate enthält Tabelle VII.

Zuerst einige Angaben über die gebrauchten Reagenzien:

1. Antigen: Je eine 20 Stunden alte Schrägagarkultur von Paratyphus B Kl. und Ent. Gärtner Jena wurde in 5 ccm 0·85 prozent. NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Von diesen Aufschwemmungen wurden, wie aus den Tabellen ersichtlich, steigende Dosen von 0·1, 0·3, 0·5, mithin lebende Bakterien, als Antigen zu den Versuchen verwendet.

2. Immunserum: Als solche dienten die von unseren Kaninchen gewonnenen Paratyphus- und Gärtnersera; sie wurden vor dem Versuch durch Erhitzen auf 56° während $^1/_2$ Stunde inaktiviert und in den Versuchen immer in der Dosis von 0·2 angewandt.

3. Komplement: Es wurde von Meerschweinchen durch Herzpunktion entnommen und in der Dosis von 0·1 frisch (innerhalb von 8 Stunden nach der Entnahme) zum Versuch gebraucht. Die Tiere mußten bis zur Blutentnahme etwa 18 Stunden hungern.

4. Hämolytischer Ambozeptor: Die Feststellung des Titers erfolgte, indem fallende Dosen des hämolytischen Serums mit 0·1 Komplement und 1 ccm 5 prozentige Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung während 20 Minuten im Brutschrank der Hämolyse überlassen wurden. Die komplett lösende Dosis wurde in doppelter Menge (hier 0·0025) den Versuchsröhrchen zugesetzt.

Tabelle VII.

I.

	1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
1. Antigen = (Paratyphus B Kl. - Aufschwemmung)	0·1	0·3	0·5
2. I.-S. = von (Paratyphus B Kl.)	0·2	0·2	0·2
3. Komplement	0·1	0·1	0·1
4. Hämolytischer Ambozeptor	0·0025	0·0025	0·0025
5. Hammelblutkörperchen 5 prozentig	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Resultat:	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung

II.

	1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
1. Antigen = Ent. Gärtner-Aufschwemmung)	0·1	0·3	0·5
2. I.-S. = (von Ent. Gärtner)	0·2	0·2	0·2
3. Komplement	0·1	0·1	0·1
4. Hämolytischer Ambozeptor	0·0025	0·0025	0·0025
5. Hammelblutkörperchen 5 prozentig	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Resultat:	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung

III.

	1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
1. Antigen = (Paratyphus B Kl.-Aufschwemmung)	0·1	0·3	0·5
2. I.-S. = (von Ent. Gärtner)	0·2	0·2	0·2
3. Komplement	0·1	0·1	0·1
4. Hämolytischer Ambozeptor	0·0025	0·0025	0·0025
5. Hammelblutkörperchen 5 prozentig	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Resultat:	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung

IV.

	1. Röhrchen	2. Röhrchen	3. Röhrchen
1. Antigen = (von Ent. Gärtner-Aufschwemmung)	0·1	0·3	0·5
2. I.-S. = (von Paratyphus B Kl.)	0·2	0·2	0·2
3. Komplement	0·1	0·1	0·1
4. Hämolytischer Ambozeptor	0·0025	0·0025	0·0025
5. Hammelblutkörperchen 5 prozentig	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Resultat:	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung

V. Kontrollen.

	1.	2.	3.	4.	5.
1. Antigen 1 (u. 2)	0·5 (0·5)	0·5 (0·5)	—	—	—
2. N.S. = (Normalkaninchenserum)	—	0·4	0·4	—	—
3. Komplement	0·1	0·1	0·1	0·1	0·1
4. Hämol. Ambozeptor	0·0025	0·0025	0·0025	—	0·0025
5. Hammelblutkörperchen 5 proz.	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Resultat:	Hämolyse	Hämolyse	Hämolyse	Hemmung	Hämolyse (nach 20 Min.)

5. Hammelbutkörperchen: Das Hammelblut wurde durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert, dann mit physiologischer Kochsalzlösung viermal in der Zentrifuge bei 3 bis 4000 Umdrehungen durchgewaschen; die Kochsalzlösung stand dann klar über den Blutkörperchen.

6. Normalkaninchenserum: Es wurde inaktiviert und als Kontrolle benutzt.

Die angegebenen Dosen wurden sämtlich vor der Einfüllung mit steriler Kochsalzlösung auf 1 ^{ccm} verdünnt.

Das Ergebnis der Versuche bestätigt die Erfahrung, daß zwischen spezifischen Antigenen und Antikörpern Komplementverankerung stattfindet (vgl. I. und II.); andererseits trat aber auch Komplementbindung ein bei Anwesenheit von Paratyphus-Antigen und Gärtner-Immunserum und umgekehrt und zwar bei derselben Antigendosierung, wie in den Versuchen mit homologen Reagenzien.

Zur richtigen Bewertung dieses Befundes bedurfte es der Kontrollen, deren Besprechung nun folgen soll.

Die Antigenkontrolle wurde in der Dosis von 0·5 angestellt und ergab komplette Hämolyse. Es dürfte damit den Forderungen genügt sein; denn, daß bei stärkeren Antigendosen durch Überwiegen hämolytischer Eigenschaften antikomplementäre geringerer Dosen verdeckt werden könnten, wie das bei Organextrakten vorkommt, ist bei dem bakteriologischen Antigen kaum anzunehmen.

Leider stand mir zur Prüfung auf Selbsthemmung kein Immunserum mehr zur Verfügung. Ich hielt mich für berechtigt, statt dessen Normalkaninchenserum in doppelter Dosis zu verwenden (Kontrolle 3). Es zeigte keinerlei hemmenden Einfluß auf die Hämolyse.

Es ist mir auch bei etwa 2000 menschlichen Seren, die nach der Neisser-Bruck-Wassermannschen Reaktion auf Syphilis untersucht wurden, keines vorgekommen, das antikomplementäre Eigenschaften besessen hätte; analog glaube ich, auch den in Frage kommenden beiden Immunseris selbsthemmende Eigenschaften absprechen zu dürfen.

Vielmehr schien es von größerer Wichtigkeit zu prüfen, ob die spezifischen Antigene mit Normalkaninchenserum Komplement absorbierten; das war aber selbst bei der stärksten Antigen- und doppelter Normalserumdosis nicht der Fall (Kontrolle 2).

Kontrolle 4 rechtfertigte die Forderung, daß dem Komplement keine hämolytischen Ambozeptoren innewohnten.

Die 5. Kontrolle zeigte die Funktionsfähigkeit des verwendeten hämolytischen Systems an.

Wie nun die Tatsache zu erklären ist, daß diese Resultate denen von Altmann (20) widersprechen, dürfte schwerlich zu sagen sein. Die mitspielenden Faktoren können nur im Antigen oder den Immunseris zu



suchen sein. Da man analog der Wassermannschen Reaktion die höchste zulässige Antigenmenge, die den Forderungen an ein brauchbares Antigen entspricht, wählen wird, so dürfte bei diesen Versuchen ein Fehler darin kaum gesucht werden.

Weiter in der Antigendosis herunterzugehen, lag kein Grund vor. Daß mit Antigenextrakten (aus den Bakterien) andere Ergebnisse erhalten würden, ist mindestens zweifelhaft.

Ich möchte eher annehmen, daß der Verschiedenheit der verwandten Immunsera die widersprechenden Resultate zuzuschreiben sind. Im Laufe dieser Ausführungen ist schon betont worden, daß der Ent. Gärtner Jena dem Paratyphus verhältnismäßig nahe steht (Agglutination, Absättigung); möglich, daß mit Immunseris, die durch sich fernerstehende Gärtner- und Paratyphusstämme erzeugt sind, auch bei der Komplementbindungsreaktion andere Ausschläge zu erzielen sind.

Zudem bin ich mir bewußt, mit zwei Versuchen keinen Beweis führen zu können.

Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, die Ergebnisse (kulturell und agglutinatorisch) von sämtlichen, über 100, Paratyphusstämmen anzuführen, geschweige alle mit den sämtlichen besprochenen Methoden weiter zu prüfen.

So mag bei der Beurteilung der Teil für die Gesamtheit gelten. Ziehen wir das Fazit dieser Ausführungen, so ergibt sich:

1. Die Fleischvergiftung in Sodingen wurde durch den Bac. paratyphosus B Schottmüller verursacht.

2. Die Pathogenität dieser Stämme für Meerschweinchen und Mäuse war sehr groß.

3. Mit den gebräuchlichen Nährböden gelingt es nicht, die Stämme der beiden Gruppen unter sich, noch die beiden Gruppen der Gärtner- und Paratyphusbazillen zu trennen.

4. Durch die Agglutination waren beide Gruppen, aber nicht die Bakterien einer Gruppe unter sich voneinander zu unterscheiden.

5. Durch die Absättigung nach Castellani gelingt es, in hochwertigen Seris Haupt- und Mitagglutination zu trennen.

6. Ob die Komplementbindungsmethode imstande ist, Gärtner- und Paratyphusbazillen sicher zu unterscheiden, ist zweifelhaft und muß durch große Versuchsreihen geklärt werden.

7. Für die Praxis genügt es, das kulturelle und agglutinatorische Verhalten der fraglichen Stämme bei Fleischvergiftungen festzustellen.

8. Die Fleischvergiftungsepidemie in Sodingen, die im August 1910 auftrat, bestätigt die Erfahrung, daß die meisten Fleischvergiftungsepidemien in die wärmere Jahreszeit fallen und dann hauptsächlich auf verarbeitetes Fleisch zurückzuführen sind.

Literatur-Verzeichnis.

1. Hübener, *Fleischvergiftungen u. Paratyphusinfektionen.* Ihre Entstehung und Verbreitung. Jena 1910.

2. Matthes, Wollenweber und Dorsch, Eine Fleischvergiftungsepidemie im Regierungsbezirk Arnsberg. *Klin. Jahrbuch.* 1911.

3. Lentz-Tietz, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 49. — Weitere Mitteilungen über die Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen mittels einer Vorkultur auf Malachitgrün-Agar. *Klin. Jahrbuch.* 1904. Bd. XIV.

4. Mühlens, Dahm u. Fürst, Untersuchungen über Bakterien der Enteritisgruppe. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XLVIII.

5. Uhlenhuth und Hübener, Untersuchungen über die Schweinepest mit besonderer Berücksichtigung der Hogcholera (Paratyphus B)-Gruppe, sowie ihres Vorkommens in der Außenwelt. *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XIX.

6. Heuser, siehe Lentz, Diskussionsbemerk. fr. Ver. f. Mikrobiologie. 1909. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. 1909. Bd. XLIV.

7. Derselbe, vgl. Hübener, *Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen.* S. 68.

8. Rommeler, Über Befunde von Paratyphusbazillen in Fleischwaren. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Bd. L.

9. Schottmüller, Über eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen. *Deutsche med Wochenschrift.* 1900.

10. Derselbe, Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bildende Krankheitsfälle (Paratyphus). *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI.

11. Paltauf, Die Agglutination. *Handbuch* von Kolle-Wassermann. Bd. IV. Teil I.

12. Kutscher u. Meinicke, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. *Diese Zeitschrift.* Bd. LII.

13. Vagedes, Paratyphusbazillen bei einer Mehlspeisenvergiftung. *Klin. Jahrbuch.* 1905. Bd. XIV.

14. Uhlenhuth, Diskussionsbemerkungen fr. Ver. f. Mikrobiologie. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. 1909. Bd. XLIV.

15. Hübener, vgl. Nr. 1.

16. Poppe, nach Hübener, *Fleischvergiftungen usw.* S. 42.

17. K. B. Lehmann und Neumann, *Bakteriolog. Diagnostik.* 4. Aufl. S. 77.

18. Kutscher und Meinicke, *Diese Zeitschrift.* Bd. LII.



19. **van Ermengem**, Die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen. *Handbuch* von **Kolle** und **Wassermann**. Bd. II.

20. **Altmann**, Sitzungsbericht der wissenschaftl. Vereinigung am städt. Krankenhause zu Frankfurt a/M. *Münchener med. Wochenschrift.* 1909.

21. **Schumacher**, Beitrag zur Frage des Überganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVII. S. 323 ff.

22. **Paltauf**, vgl. Nr. 11.

23. **Gaffky** und **Paak**, Ein Beitrag zur Frage der sogenannten Wurst- und Fleischvergiftungen. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. VI.

24. **Gärtner**, Über die Fleischvergiftungen in Frankenhausen a/K. und die Erreger derselben. *Breslauer ärztl. Zeitung.* 1888.

25. **Trautmann**, Der Bacillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLV. S. 139 ff.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“
zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Laboratorium: Prof. Dr. Jos. Koch.)

Über die Zuverlässigkeit des diagnostischen Tierversuches bei Lyssainfektion.

Von

Dr. **Oskar Schiemann,**
Assistenten am Institut.

Im Juli 1911 beobachteten wir im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ einen Fall von menschlicher Lyssa, der in praktischer wie in theoretischer Hinsicht Interesse verdient.

Ich teile zunächst die Krankengeschichte mit:

E., 17 jähriger Schreinerlehrling, der am 26. Juli 1911 von einem tollwutverdächtigen Hunde in die Hand gebissen wurde. Das Gehirn des Hundes konnte nicht untersucht werden, da der Kadaver des Tieres in der Abdeckerei vorzeitig vernichtet worden war.

Der Patient unterzog sich der Schutzimpfung vom 29. Juli bis zum 18. August 1911. Die Wunden am Daumen und Zeigefinger der rechten Hand waren bald verheilt. Es blieb nur unter dem Nagel dieser Finger eine blaue Verfärbung als Residuum zurück, die Schmerzen nicht verursachte. Am 18. August sah der Patient sehr elend aus. Die Untersuchung ergab bei sonst negativem objektiven Befunde eine Temperatur von 39·4, Puls 108, kräftig. Die Zunge war trocken, der Rachen nicht gerötet. Das Fieber bestand wohl schon 3 Tage; denn der Patient gab an, daß er seit dieser Zeit so sehr an Hitze leide, daß er nachts das Hemd ausringen müsse. Er stritt energisch ab, daß er nicht schlucken könne, trank auch ohne Mühe Milch; nur Wasser wollte er nicht trinken, weil es ihm zuwider sei.

Er wurde sofort in das Rud. Virchow-Krankenhaus aufgenommen. Dort gab er an, bei jedem Schluck, den er zu sich nähme, Luftmangel zu haben;

auch wenn die Tür aufginge, müsse er nach Luft ringen. Noch an demselben Abend wurden dann beim Schlucken geringe Krampferscheinungen beobachtet. Die Sehnenreflexe waren nicht mit Sicherheit auszulösen.

Die mir in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellte Krankengeschichte notiert ferner:

„In der Nacht starke Speichelsekretion, doch ist Patient ziemlich ruhig. 19. VIII. Patient ist bei vollem Bewußtsein, er ist sehr aufgeregt; häufiges Auftreten der Schluck- und Atemkrämpfe. Gegen Mittag Krampfanfall mit Zuckungen am ganzen Körper. Sehr starke Speichelsekretion. Auf Verabfolgung von Narkoticis (Morphium und Scopolamin) zeitweise etwas Beruhigung. Im übrigen bis Abend häufige Schluck- und Atemkrämpfe. Abends 9 Uhr erfolgt ziemlich plötzlich, nachdem Patient vorher ziemlich ruhig war, offenbar unter Atemlähmung der Exitus letalis."

Die Temperaturkurve zeigt beständiges Ansteigen bis auf 40·6° um 6 Uhr abends am 19. VIII. In den folgenden 2 Stunden Absinken auf 40·2°. Der Puls stieg entsprechend von 108 auf 140 Schläge in der Minute.

Hinzuzufügen wäre noch, daß der Patient eindringlich versicherte, er werde seiner Umgebung nichts zuleide tun; offenbar wurde er von aggressiven Gefühlen gequält.

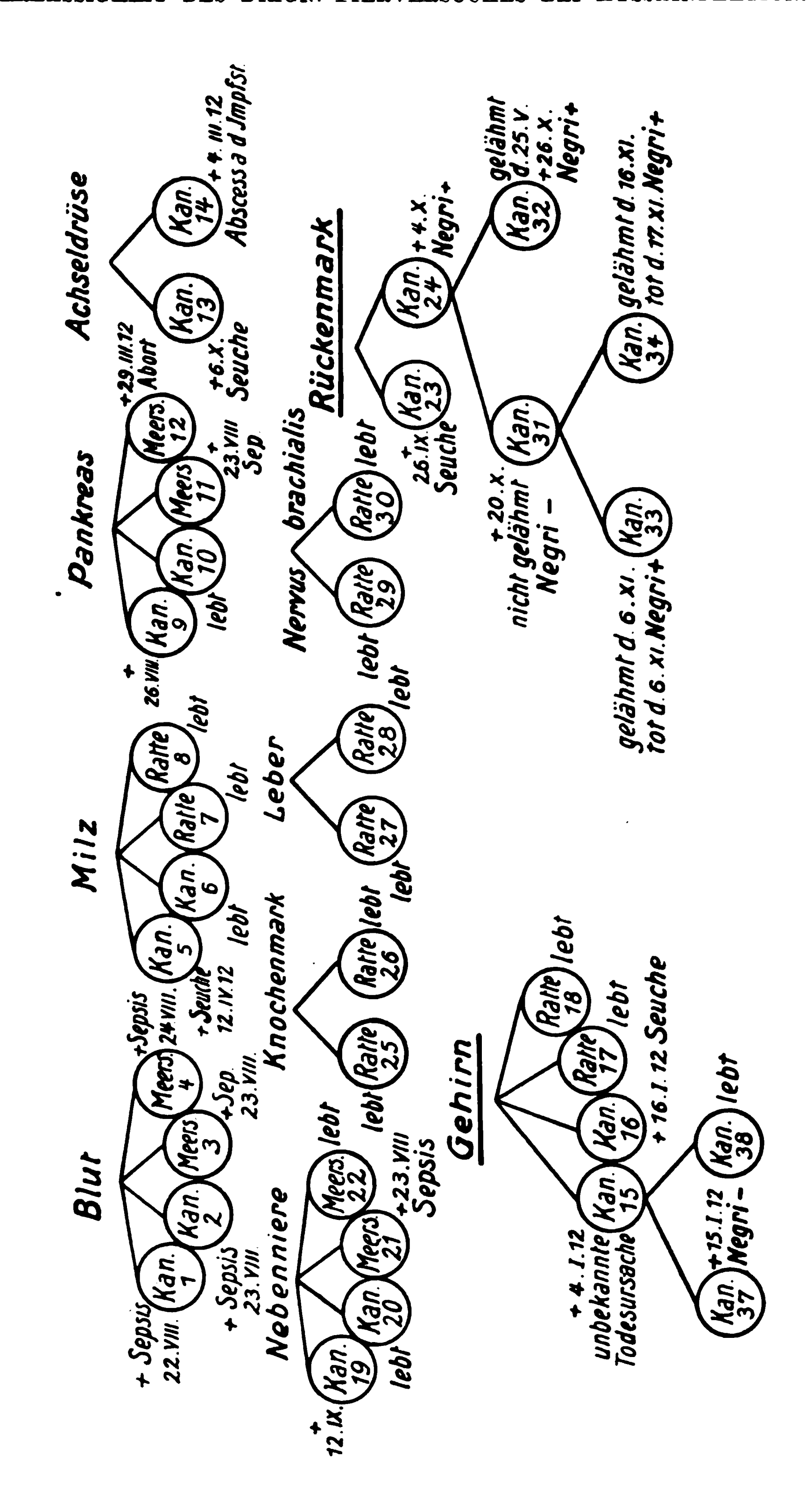
Die am 21. VIII. ausgeführte Sektion ergab Lungenödem und eine starke Hyperämie aller Organe: Magen, Lungen, Leber, Herz, Milz, Nieren; im Dünndarm waren abwechselnd mehrere handbreit lange Partien durch starke Hyperämie der Schleimhautfalten lebhaft rot gefärbt. Die zwischenliegenden Partien waren von normalem Aussehen. Der Dickdarm ohne Veränderung. Die Gehirn- und Rückenmarkshäute waren in hohem Grade hyperämisch und ödematös. Auch die Substanz des Gehirns und Rückenmarks war ödematös.

Der klinische Verlauf gibt zu weiteren Erörterungen keine Veranlassung. An der Diagnose Wut ist wohl kaum zu zweifeln. Daß das Exzitationsstadium nicht in jedem Falle ausgeprägt zu sein braucht, ist bekannt. Sonst waren die typischen Symptome der Wut vorhanden.

Um festzustellen, ob vielleicht das Lyssavirus auch in anderen Organen des Körpers außer dem Zentralnervensystem vorhanden wäre, habe ich auf Anregung von Hrn. Prof. Dr. Koch bei diesem Fall einen größeren diagnostischen Tierversuch angestellt, und zwar wurden Blut, sowie Teile der Milz, Leber, des Pankreas, der Nebenniere, einer Achseldrüse und des Nervus brachialis der verletzten Seite auf verschiedene Tierarten: Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen verimpft.

Aus Mitteilungen der Literatur ist ja bekannt, daß das eine oder andere der eben genannten Organe zuweilen das Lyssavirus beherbergen kann.

Ich gebe im folgenden ein Schema über den Verlauf der Tierversuche. Die Impfungen erfolgten intramuskulär, am 21. VIII., 36 Stunden post mortem.



Blut
Kan. 1
+ Sepsis 22. VIII.
Kan. 2
+ Sepsis 23. VIII.
Meers. 3
+ Sep. 23. VIII.
Meers. 4
+ Sepsis 24. VIII.
Milz
Kan. 5
+ Seuche 12. IV. 12
Kan. 6
lebt
Ratte 7
lebt
Ratte 8
lebt
Pankreas
Kan. 9
+ 26. VIII.
Kan. 10
lebt
Meers 11
+ 23. VIII Sep
Meers. 12
+ 29. III. 12 Abort
Achseldrüse
Kan. 13
+ 6. X. Seuche
Kan. 14
+ 4. III. 12 Abscess a d Jmpfst.
Nebenniere
Kan. 19
+ 12. IX.
Kan. 20
lebt
Meers 21
+ 23. VIII Sepsis
Meers. 22
lebt
Knochenmark
Ratte 25
lebt
Ratte 26
lebt
Leber
Ratte 27
lebt
Ratte 28
lebt
Nervus brachialis
Ratte 29
lebt
Ratte 30
lebt
Rückenmark
Kan. 23
+ 26. IX. Seuche
Kan. 24
+ 4. X. Negri +
Kan. 31
+ 20. X. nicht gelähmt Negri –
Kan. 32
gelähmt d. 25. V. + 26. X. Negri +
Kan. 33
gelähmt d. 6. XI. tot d. 6. XI. Negri +
Kan. 34
gelähmt d. 16. XI. tot d. 17. XI. Negri +
Gehirn
Kan. 15
+ 4. I. 12 unbekannte Todesursache
Kan. 16
+ 16. I. 12 Seuche
Ratte 17
lebt
Ratte 18
lebt
Kan. 37
+ 15. I. 12 Negri –
Kan. 38
lebt

Der Versuch, auch außerhalb des Zentralnervensystems des Verstorbenen den Lyssaerreger nachzuweisen, ist somit in diesem Falle mißlungen.

Sämtliche Ratten und drei Kaninchen (6, 10 und 20), sowie ein Meerschweinchen (22) blieben am Leben; andere überlebten die gewöhnliche Beobachtungszeit von 3 Monaten (Kaninchen 5, Meerschweinchen 12, Kaninchen 14) und zeigten bis zuletzt keine Symptome von Wut. Die mit Blut infizierten Tiere gingen sämtlich im Laufe von 1 bis 3 Tagen an Sepsis zugrunde. Aus ihrem Herzblut wurde in jedem Falle ein gramnegativer Diplococcus gezüchtet, der sich auf keine Weise mit den beim Menschen vorkommenden bekannten gramnegativen Kokken identifizieren ließ.

Einigen Grund zu der Annahme, daß es sich um Infektion durch Lyssamaterial gehandelt habe, gibt von den nicht mit Teilen des Zentralnervensystems geimpften Tieren nur das mit Nebenniere geimpfte Kaninchen 19. Das Tier ging nach 22 Tagen zugrunde. Der Sektionsbefund war negativ. Negrische Körperchen konnten im Ammonshorn nicht gefunden werden, doch fanden sich in den Ganglienzellen des Ammonshorns zahlreiche karyolytische Vorgänge, Veränderungen, wie sie bei Tollwut vorkommen. Die Inkubationszeit spricht für Tollwut; es könnte sich hier um die konsumptive Form der Lyssa gehandelt haben; indessen konnte ein positiver Beweis dafür nicht erbracht werden.

Man hätte nun wenigstens erwarten sollen, daß das Gehirn des Patienten sich bei der Verimpfung als infektiös erwiesen hätte. Das war aber nicht der Fall; denn die Verimpfung des Ammonshorns, mit verschiedenen Teilen der Hirnrinde gemischt, ergab ein negatives Resultat.

Die beiden Ratten leben noch 6 Monate nach der Impfung. Von den Kaninchen verendete das eine nach 136 Tagen. Die Sektion war negativ, Negrische Körperchen wurden nicht gefunden. Das andere Kaninchen verendete nach 148 Tagen an Seuche.

Mit dem Ammonshorn des ersten Kaninchens wurden am 4. I. 1912 zwei Kaninchen intramuskulär geimpft, von denen eins nun über 3 Monate lebt, ohne Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben. Das andere ging nach 11 Tagen zugrunde, ohne daß eine Todesursache festgestellt werden konnte. Negrische Körperchen wurden nicht gefunden.

Es hat demnach in diesem Fall von klinisch sicherer menschlicher Wut die Diagnose Tollwut durch den in üblicher Weise angestellten Tierversuch zunächst nicht gestellt werden können; denn die mit Teilen des Ammonshorns und der Hirnrinde infizierten zwei Kaninchen starben nach mehreren Monaten, ohne das Bild der Wut gezeigt zu haben, während die zwei Ratten heute noch leben.



Dagegen führte die Verimpfung des Rückenmarkes auf die Versuchstiere zu einem positiven Resultat.

Das eine der Tiere (Nr. 23) starb nach 36 Tagen an Seuche. Bei dem anderen Tier (Kaninchen 24), das nach 44 Tagen zugrunde ging, waren zwar Lähmungen ausgeblieben, auch klinische Symptome der Wut nicht aufgetreten, doch fanden sich im Ammonshorn Negrische Körperchen. Der Sektionsbefund war negativ bis auf einen unbedeutenden bronchopneumonischen Herd des Oberlappens, der den Tod des Tieres nicht zu erklären vermochte. Die Kultur aus dem Herzblut blieb steril.

Die Weiterverimpfung des Ammonshorns dieses Kaninchens stellte die Diagnose Wut vollkommen sicher. Es konnte in mehreren Generationen typische Wut erzeugt werden.

Kaninchen 24, geimpft am 21. VIII. 1911 mit Lendenmark des Patienten; tot den 4. X. Negri positiv. Lähmungen fehlten. Mit dem Ammonshorn dieses Kaninchens wurden zwei Kaninchen subdural geimpft. Das erste erkrankte ohne Lähmung den 18. X.; tot am 20. X. 1911. Es fanden sich zahlreiche Zelldegenerationen, besonders die von Lentz beschriebenen, aber keine Negrischen Körperchen im Ammonshorn.

Das zweite Kaninchen ist gelähmt am 22. X.; tot am 26. X. 1911. Negri positiv.

Von dem ersten Kaninchen werden zwei weitere am 22. X. geimpft. Das eine ist gelähmt den 6. XI.; tot den 6. XI. 1911. Negri positiv. Das andere ist gelähmt den 16. XI.; tot den 17. XI. 1911. Negri positiv.

Es wäre also, falls wir uns in diesem Falle mit der Impfung der Versuchstiere mit Teilen des Gehirns (Ammonshorn und Gehirnrinde) begnügt hätten, nicht gelungen, bei klinisch sicherer Wut experimentell den Nachweis der Tollwut zu führen. Der Tierversuch hätte eine falsche Antwort gegeben.

Warum hat der Versuch bei den Tieren, die mit Teilen des sonst sehr infektiösen Ammonshorns und der Gehirnrinde infiziert worden waren, versagt? Die Frage ist wichtig.

Bei dem wenig charakteristischen pathologisch-anatomischen Befunde der Tollwut, der geübten Praxis, die beißenden Hunde sofort zu töten, ohne sie weiter zu beobachten, ferner im Hinblick auf die Tatsache, daß bei einem gewissen Prozentsatz der Fälle die Untersuchung des Ammonshorns auf Negrische Körperchen negativ ausfällt, ist der Tierversuch oft unsere einzige diagnostische Handhabe in der verantwortungsvollen Diagnose der Tollwut. Er führt aber nach der allgemein verbreiteten Ansicht, wie sie in den meisten Lehrbüchern vorgetragen wird (wenn die Fäulnis des Markes nicht zu weit vorgeschritten ist), zu absolut zuverlässigen Resultaten. Auch die neueste Auflage des bekannten Lehrbuches von Kolle und Hetsch vertritt diese Anschauung und macht lediglich darauf aufmerksam,



daß, wenn mit Phenollösung verriebenes Mark verwendet wird, die Inkubationszeit sich bedeutend verlängere. Auch sonst wird von den auf diesem Gebiet arbeitenden Forschern die Zuverlässigkeit des diagnostischen Tierversuches hervorgehoben, und von einigen wird der Wert des Tierexperimentes ausdrücklich so hoch eingeschätzt, daß auch dem negativen Ausfall eine absolute Beweiskraft gegen Tollwut beigemessen wird. So äußert sich Babes[1] über die diagnostischen Impfungen folgendermaßen: „Dennoch gibt der diagnostische Tierversuch insofern ein sicheres Resultat, als, wenn wenigstens drei Tiere geimpft werden und alle am Leben bleiben und keinerlei Zeichen von Wut zeigen, die Wutkrankheit ausgeschlossen werden kann."

Die Impfung wird meist mit Teilen vom Ammonshorn oder der Medulla oblongata vorgenommen, da diese Partien des Zentralnervensystems als sicher infektiös gelten.

Über die Infektiosität der einzelnen Teile des Zentralnervensystems bei Lyssa existieren genaue Untersuchungen. Fermi[2] hat die verschiedenen Nervensystemteile von an experimenteller Lyssa zugrunde gegangenen Hunden in verschiedenen Verdünnungen zur Infektion verwandt. Durch die Feststellung des Verdünnungsgrades, bei welchem sich von jedem Nervensystemteil eine Infektion erzielen ließ, gewann er eine Skala für den Keimreichtum und die Virulenz dieser Teile. Er kommt zu dem Ergebnis: „Das Cornu ammonis, das Cerebellum und die Medulla oblongata wären also von gleicher Virulenz und zu gleicher Zeit die an Lyssakeimen reichsten Nervensystemteile. Es folgten dann die Medulla dorsalis, dann von gleicher Virulenz der Lobus frontalis und die Medulla lumbalis, nachher der Lobus occipitalis und der Nucleus caudatus und zuletzt der an Lyssakeimen ärmste Teil, die weiße Nervensubstanz."

Auch hinsichtlich des Vorkommens der Negrischen Körperchen steht das Ammonshorn an der Spitze. Bei dem Vergleich des Nervensystems von an fixen und an Straßenvirus gestorbenen Tieren kommt Fermi zu dem Urteil, daß die größere Anhäufung von Negrischen Körperchen mit der größeren Virulenz derselben Nervensystemteile übereinstimme.

Diesen Tatsachen gegenüber wäre ein Versagen des Tierversuches bei sicherer Wut sehr auffällig.

Auch Abba und Bormanns[3], die in einem Falle von klinisch sicherer menschlicher Wut ein negatives Ergebnis des Tierversuches zu

[1] V. Babes, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXV.

[2] Fermi, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Bd. L. Orig

[3] Abba et Bormanns, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1905.



verzeichnen hatten, finden eine solche Ausnahme von der Regel sehr auffallend. Sie konstatieren die Tatsache, daß beide geimpfte Kaninchen die 3 Monate währende Beobachtungszeit überlebten, ohne den Versuch einer Erklärung für dieses auffällige Vorkommnis zu machen.

Sollen wir uns nun ebenfalls darauf beschränken, die Tatsache zu registrieren und von einem Erklärungsversuch Abstand nehmen?

Eine Erklärung ist nur möglich, wenn man dem diagnostischen Tierversuch die absolute Zuverlässigkeit abspricht.

J. Koch[1] hat sich bereits in diesem Sinne geäußert. Zwar gibt er zu, daß die Fälle, bei denen der Tierversuch im Stich läßt, selten sind, aber an einem größeren Material fallen sie in die Augen. Nur in 90 Proz. der experimentellen Tierinfektionen J. Kochs zeigten sich die klassischen Wutsymptome. Bei den diagnostischen Impfungen ergab unter 91 sicheren Wutgehirnen das Tierexperiment nur 79 mal einen vollen Erfolg, d. h. alle vier zum Versuch verwandten Tiere (2 Kaninchen und 2 Ratten) starben an typischer Wut.

Und zwar betraf der Mißerfolg gerade die vom diagnostischen Standpunkt wichtigsten Fälle, nämlich diejenigen, in welchen die Untersuchung auf Negrische Körperchen ein negatives Ergebnis gehabt hatte. Diese Fälle sind aber gerade der Prüfstein des Wertes der Diagnose durch das Tierexperiment.

Für den Mißerfolg des Tierversuches oder den atypischen Verlauf der Infektion sind nach J. Koch „atypische Lokalisation, ungenügende Vermehrung oder geringe Virulenz des Erregers" in dem Impfmaterial verantwortlich zu machen.

Daß im vorliegenden Falle in der Tat eine atypische Lokalisation des Lyssavirus im Zentralnervensystem des Patienten vorlag, kann durch den Tierversuch als bewiesen gelten; denn das Rückenmark war infektiös, Gehirnrinde dagegen nicht.

Auch der mikroskopische Befund des Gehirns und Rückenmarks des Patienten ist in dieser Richtung zu verwerten. Trotz wiederholter sorgfältiger Untersuchungen mit verschiedenen Färbungsmethoden (nach Lentz A und B, nach Heidenhain, nach von Krogh, nach Stutzer) konnten im Ammonshorn niemals Negrische Körperchen gefunden werden, während solche im Halsmark in jedem Präparate, wenn auch in geringer Anzahl, festgestellt wurden.

Der Fall hat, wie ohne weiteres klar ist, ein großes praktisches Interesse. Von tierärztlicher Seite wird in den Protokollen, die den zur

[1] J. Koch, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIV u. LXVII.



Diagnose dem Institut eingesandten Hundegehirnen beiliegen, auf Grund charakteristischer klinischer Symptome und des Sektionsbefundes zuweilen die Diagnose oder der begründete Verdacht der Tollwut ausgesprochen, während die mikroskopische Untersuchung auf Negrische Körperchen sowie der Tierversuch negativ ausfällt.

Man wird nicht berechtigt sein, in solchen Fällen Tollwut mit Sicherheit auszuschließen, sondern sein Urteil nur unter Berücksichtigung aller für die Diagnose in Betracht kommenden Momente fällen dürfen.

[Aus dem Laboratorium des Nikolai-Marinehospitals in Kronstadt.]

Zur Frage der Desinfektion von Trinkwasser mittels minimaler Chlorkalkmengen.

Von

Dr. **A. I. Antonowsky.**

Im Oktober 1910 haben sich die Moskauer Wasserwerke „Neptun“ an das Nikolai-Marinehospital in Kronstadt mit dem Antrag gewandt, die desinfizierende Wirkung von minimalen Chlorkalkmengen auf Trinkwasser in Anbetracht der im vorigen Jahre bei Desinfizierung von Trinkwasser mittels Chlors nach der Methode von S. K. Dserschgowski erzielten günstigen Resultate praktisch zu prüfen. In Berücksichtigung der großen Vorzüge dieser neuen Methode im Sinne einer Billigkeit und Leichtigkeit der Anwendung hat der inzwischen verstorbene Chefarzt des Hospitals, W. I. Issaeff, mir den Vorschlag gemacht, diese Methode in bezug auf die Colibazillengruppe zunächst nur in Form eines Laboratoriumsexperimentes zu prüfen, um bei günstigem Ausfall der Resultate das Experiment in weiterem Maßstabe an dem Reservewasserleitungsnetz des Hospitals zu wiederholen.

Die bakteriziden Eigenschaften des Bleichkalks sind schon seit jeher bekannt und werden in weitem Maße zu Desinfektionszwecken verwertet. Aber trotz der mächtigen oxydierenden Eigenschaften dieser Substanz bleibt die Anwendung derselben bis jetzt immer noch ziemlich beschränkt Bekanntlich wird Chlorkalk hauptsächlich zur Desinfektion von Senkgruben, zur Übergießung von infektiösen Leichen, zum Unschädlichmachen von Abflußflüssigkeiten usw., mit einem Worte in allen denjenigen Fällen angewendet, wo eine rasche und sichere Vernichtung unerwünschter Substanzen erforderlich ist, ohne Berücksichtigung der hierbei entstehenden Produkte.

Im Jahre 1896 hat Traube (1) als erster den Versuch gemacht, die Einwirkungssphäre des Chlorkalks zu erörtern, indem er darauf hingewiesen hat, daß minimale Chlorkalkmengen, ohne den Geschmack des Wassers merklich zu verändern, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (2 Stunden) dasselbe vollkommen zu desinfizieren vermögen. Als minimale Mengen verwendete er 0·001065 aktiven Chlors pro Liter Wasser. Zur Entfernung der Chlorspuren nach Beendigung der Desinfektion verwendete er schwefelsaures Natron. Die Härte des Wassers nahm hierbei sehr wenig zu (weniger als um 1 Prozent nach deutscher Berechnung), während der Geschmack des Wassers nach dieser Bearbeitung fast unverändert blieb.

In Anbetracht des Umstandes, daß diese Experimente nur an normalen Wassersaprophyten angestellt worden sind, war es von Interesse, die Wirkung minimaler Chlorkalkmengen in bezug auf pathogene Keime zu erproben. Tatsächlich ist bald eine Reihe von Arbeiten verschiedener Forscher veröffentlicht worden, welche diese Methode schon in bezug auf pathogene Mikroorganismen erprobt haben.

Kratschmer hat auf der 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte über seine Beobachtungen auf Grund vorläufiger Experimente berichtet und sich nicht zugunsten dieser Methode ausgesprochen. Die Versuche von Koch, Sternberg, Lager, Nossen und Geppert konstatieren die intensive bakterizide Wirkung des Chlorkalks im allgemeinen, geben aber gleichzeitig keine Veranlassung, dieselbe Eigenschaft auch minimalen Chlorkalkmengen beizumessen.

Im Jahre 1896 hat A. Lode (2) eine eingehende Arbeit über die Wirkung von minimalen Chlorkalkmengen auf Milzbrandsporen und auf die Hauptrepräsentanten der Colibazillengruppe (Vibrio der asiatischen Cholera, Typhus- und Colibazillen) veröffentlicht.

Die Experimente wurden sowohl mit destilliertem Wasser als auch mit an organischen Substanzen relativ reichem Wasser ausgeführt. Die Infizierung des Wassers geschah in streng bestimmtem Maße, während die Quantität der organischen Substanzen jedesmal durch Titrierung mit Kaliummanganat bestimmt wurde. Der Infizierung des Wassers ging stets ein Zusatz von bestimmten Chlorkalkmengen voraus, so daß die Bakterien in ein Medium kamen, welches die desinfizierende Substanz bereits enthielt. Der Grad der Entkeimung des Wassers wurde durch Aussaat von bestimmten Wassermengen auf flüssige Nährmedien und nur ausnahmsweise auf Gelatineplatten bestimmt. Die Beobachtungsresultate dieses Autors gestalten sich bei dieser Versuchsanordnung folgendermaßen: 1. Zur vollständigen Desinfizierung von destilliertem Wasser in bezug auf den Choleravibrio sind pro Liter Wasser 4 mg aktiven Chlors und 10 Minuten Zeit erforderlich. 2. Für Typhusbazillen sind 2 mg aktiven Chlors und 5 Mi-



nuten Zeit erforderlich. 3. Für Colibazillen 5 mg bzw. 2 Minuten. 4. Das Vorhandensein von organischen Substanzen in Wasser schwächt die Wirkung der minimalen Chlorkalkmengen bedeutend ab. 5. Zur vollständigen Desinfizierung von Trinkwasser ist die von Traube vorgeschlagene Chlormenge zu gering und muß ungefähr 30 mal vergrößert werden, wobei die Wirkungsdauer bedeutend verkürzt werden kann (10 Minuten).

Nach den Beobachtungen von S. K. Dserschgowski wird fast vollständige Desinfizierung des Wassers bei 10 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser innerhalb eines Zeitraumes von 10 Minuten erzielt. Bei längerer Wirkungsdauer kann die Chlormenge bedeutend reduziert werden (0·5 bzw. 0·75 mg aktiven Chlors bei 6 stündiger Wirkung).

Etwas abseits stehen die Beobachtungen der englischen und amerikanischen Autoren. Die Experimente von J. C. Thresh (3), Sanitätsarzt der Grafschaft Essek in England, in ziemlich weitem Maßstabe an verschiedenem Trinkwasser ausgeführt, ergaben, daß zur vollständigen Entkeimung von Wasser außerordentlich geringe Kalkmengen (1 mg aktiven Chlors auf 1 Liter bei 24 Minuten Einwirkungsdauer) genügend sind. Thresh experimentierte mit Wasser verschiedener Quellen, indem er von dem Wunsch ausging, den Grad des Einflusses der Zusammensetzung des Wassers auf die Grenzmenge des in Form von Chlorkalk zur Einführung gelangenden aktiven Chlors festzustellen, und gelangte zu dem Schlußresultat, daß es solche natürlichen Quellen nicht gibt, bei denen 2 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser zur Erzielung vollständiger Entkeimung desselben sowohl in bezug auf pathogene Keime als auch in bezug auf nicht pathogene Saprophyten unzureichend wären.

In Anbetracht des erklärlichen hohen Wertes solcher Resultate, sowie des Widerspruches zwischen denselben und den Angaben der oben erwähnten Autoren möchte ich eine kurze Beschreibung der typischen Experimente von Thresh bringen, die seinen Schlußfolgerungen zugrunde liegen.

1. Zu 1 Liter harten rohen Wassers wurden 5 ccm schmutzigen Kanalisationswassers hinzugefügt, welches suspendierte Substanzen jedoch nicht enthielt. Die Bakterienzahl, welche unter diesen Umständen pro Kubikzentimeter Wasser entfiel, wurde auf Kontrollplatten mit Tausenden gezählt und bewirkte starke Gärung eines Glukosemediums bei Zusatz desselben in einer Quantität von 1 ccm. Dann wurde eine geringe Chlorkalkmenge hinzugefügt, welche 2 mg aktivem Chlor entsprach, und die Mischung für eine halbe Stunde weggestellt. Nach diesem Zeitraum zeigten die Platten vollständiges Fehlen von Kolonien, während das Glukosemedium selbst bei einem Zusatz von 10 ccm des auf diese Weise bearbeiteten Wassers keine Gärung zeigte.



2. Dasselbe harte Wasser wurde mit gleichen Volumeinheiten von flüssigen Typhus- und Colibazillenkulturen infiziert. Es wurden 2 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser hinzugetan und die Mischung 15 Minuten stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit bewirkte das Wasser auf Glukosemedien selbst bei Zusatz von 200fachen Mengen keine Gärung und kein Wachstum auf Gelatineplatten.

3. Eine gewisse Quantität Regenwasser wurde mit Colibazillenkultur infiziert, dann mit 2 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser versetzt und verschieden lange Zeiträume (1 bis 30 Minuten) stehen gelassen. Bei den folgenden Aussaaten wurde der Chlorüberrest stets mittels doppelschwefelsauren Natrons eliminiert. Die Resultate gestalteten sich bei dieser Versuchsanordnung folgendermaßen:

	1 Minute	15 Min.	20 Min.	30 Min.
Kolonienzahl in 1 ccm Wasser . . .	Tausende	3	4	1

Eine Gärung des Glukosemediums fand selbst bei Zusatz von 36 ccm des auf diese Weise bearbeiteten Wassers nicht statt, während in den Kontrollreagensgläschen schon 1 ccm dieses Wassers genügte, um Gärung hervorzurufen.

4. 10 Liter verunreinigten Wassers wurden mit 3 ccm gärenden Glukosemediums versetzt und hiermit Kontrollaussaaten gemacht. Dann wurden gewisse Chlorkalkmengen in einer Quantität von 2 mg aktiven Chlors pro Liter hinzugefügt und hierauf in verschiedenen Zeiträumen von 10, 20 bzw. 30 Minuten wiederum Aussaaten gemacht. Nach 24 Stunden konnte man auf den Kontrollplatten bis 3000 Kolonien zählen; auf dem Glukosemedium trat Gärung schon bei einem Zusatz von 0·1 Wasser ein, während auf allen Platten mit in der beschriebenen Weise bearbeitetem Wasser selbst bei Zusatz von 30 ccm chlorierten Wassers weder Kolonien noch Gärung zu sehen waren.

5. Verunreinigtes Brunnenwasser, welches Colibazillen enthielt und auf Glukosemedien schon bei Zusatz von 0·1 ccm Gärung erzeugte, wurde der Wirkung verschiedener Chlordosen von 0·5 bis 1 mg pro Liter verschieden lange (1 bis 24 Minuten) ausgesetzt. Die hiernach auf Glukosemedien gemachten Aussaaten zeigten nach 24 Stunden folgende Resultate:

Quantität des aktiven Chlors in Minuten	Einwirkungsdauer in Minuten				
	1	6	12	18	24
0·5	+	+	+	+	+
0·75	+	+	+	+	—
1·0	+	—	—	—	—



Bei allen diesen Experimenten wurde sowohl die ursprüngliche Quantität des aktiven Chlors als auch die nach Beendigung der Experimente zurückgebliebene Menge desselben bestimmt, wobei nach den Beobachtungen von Thresh in der Mehrzahl der Fälle nach der Sterilisierung im Wasser noch ungefähr die Hälfte der gesamten eingeführten Chlormenge vorhanden war. Dieser Überschuß ist nach Ansicht des Autors zur Gewährleistung einer vollständigen Desinfizierung des Wassers unumgänglich notwendig. Waren im Wasser organische Substanzen in großer Quantität vorhanden, so genügten diese geringen Chlormengen schon nicht mehr, und nach Beendigung des Experimentes war Chlor nicht mehr nachzuweisen; in Anbetracht des Umstandes jedoch, daß eine derartige außerordentliche Quantität von Substanzen organischer Natur in Trinkwässern gewöhnlich nicht vorkommt, können die bezeichneten 2 ^{mg} aktiven Chlors pro Liter Wasser nach Ansicht von Thresh als vollkommen genügend gelten.

Nach der Meinung von Rideal (4) muß die Quantität des aktiven Chlors nicht der Gesamtquantität der organischen Substanzen, sondern denjenigen proportional sein, die leicht oxydieren.

Zu ähnlichen Schlüssen gelangt auch Phelps (5) an der Hand seiner umfangreichen Experimente mit Reinigung der Abwässer in Baltimore.

Außerordentlich interessant sind die Befunde von Houston (6) und Mc Gowan, welche sie bei der praktischen Anwendung dieser Methode zur Desinfizierung der Trinkwässer in Lincoln in England während der Typhusepidemie im Jahre 1905 erhoben haben. Als Chlorquelle verwendeten sie unterchlorigsaures Natron; seine Dosen schwankten zwischen 1:10000 und 1:1000000, d. h. zwischen 0·01 und 0·001 aktiven Chlors pro Liter Wasser. Die Experimente dauerten 2 Monate. Das Resultat war die Beseitigung der Epidemie. Die bakteriologische Analyse ziemlich zahlreicher Wasserproben (163) ergab, daß die Kolonienzahl pro 1 ^{ccm} Wasser sich sehr stark verringerte, wenn auch eine vollständige Sterilisierung des Wassers bei solcher Versuchsanordnung nicht stattfand. Der im Wasser früher vorhandene Typhusbacillus verschwand vollständig, während Colibazillen nur in 22·7 Prozent der Gesamtzahl der Proben statt der früheren 100 Prozent gefunden wurden. Ebensolche günstige Resultate sind auch in Baltimore bei der aushilfsweisen Anwendung dieser Methode bei der gewöhnlichen Reinigung der Trinkwässer mit den amerikanischen Filtern von Guell erzielt worden.

Von allen diesen Tatsachen ausgehend, nahm ich mir bei meinen Experimenten vor, nicht die bakterizide Kraft des Chlorkalks überhaupt festzustellen — diese Frage kann man gegenwärtig als genügend aufgeklärt betrachten —, sondern wollte nur die relative Widerstandsfähigkeit der Hauptrepräsentanten der Colibazillengruppe (Cholera-, Typhus- und Coli-

bazillen) solchen Chlorkalkmengen gegenüber prüfen, die, dem Wasser zugesetzt, den Geschmack desselben wenig oder überhaupt nicht verändern. Die Experimente wurden zunächst in bezug auf den Choleravibrio gemacht. Als Ausgangsmenge diente 0·5 aktiven Chlors pro Liter. Die Methodik der Versuchsanordnung bestand in folgendem:

3 Liter entkeimten destillierten Wassers und eine ebensolche Menge entkeimten Leitungswassers wurden mit streng bestimmten Quantitäten (eine Öse) einer eintägigen Agarkultur des Choleravibrio infiziert und $1^1/_2$ Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden Kontrollaussaaten auf Peptonwasser und Gelatineplatten mit bestimmten Quantitäten infizierten Wassers (0·1, 0·5, 1·0 ^{ccm}) gemacht. Hierauf wurde in jeden Kolben die zu prüfende Quantität Chlorkalk hineingebracht, wobei der Prozentgehalt des aktiven Chlors in demselben zuvor durch Titrierung nach der jodometrischen Methode festgestellt wurde. Bei häufigem Schütteln wurden die Proben verschieden lange (5 bis 10 Minuten) stehen gelassen und dann auf denselben Nährmedien und in denselben Quantitäten wie im Kontrollteile des Experimentes Aussaaten gemacht. In endgültiger Form machten sich die Resultate erst am dritten Tage nach Beginn des Experimentes bemerkbar. Falls auf den flüssigen Nährmedien sich Wachstum zeigte, wurden Überimpfungen auf Agar gemacht, während die Echtheit des Mikroorganismus durch Agglutination mit entsprechenden Sera hohen Titers festgestellt wurde. Auf den Gelatineplatten wurden hauptsächlich nur die Kolonien gezählt, und zwar mittels des Wolffhügelschen Apparates.

Bei dieser Versuchsanordnung beabsichtigte ich einerseits die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegenüber geringen Chlorkalkmengen unter den Bedingungen ihrer normalen Wasserexistenz (Experiment mit Leitungswasser) zu prüfen, andererseits festzustellen, wie das vorherige Verweilen der Mikroorganismen in einem für sie ungünstigen Medium (salzarmes destilliertes Wasser) in jener Beziehung auf sie einwirkt.

In Anbetracht der absolut sicheren oxydierenden Wirkung des Chlors auf organische Substanzen im Wasser (A. Lode hat darauf in seiner oben erwähnten Arbeit bereits hingewiesen) habe ich zur richtigen Bewertung der wirklichen bakteriziden Wirkung geringer Chlorkalkmengen zuvor den durchschnittlichen Gehalt des Leitungswassers an diesen Substanzen mittels Titrierung mit Kaliummanganat festgestellt, dann aber vor der Ausführung des Experimentes jedesmal eine qualitative Probe mit Jodkaliumkleister nach folgender Methode gemacht:

100 ^{ccm} abgekochten Leitungswassers wurden mit 0·25 ^{ccm} Chlorkalk mit einem Gehalt von 1 ^{mg} aktiven Chlors pro 1 ^{ccm} versetzt. Nach 10 Minuten wurden 10 ^{ccm} einer Jodkaliumkleisterlösung hinzugefügt und nach



gründlichem Umschütteln die Mischung in den Gernerschen Zylinder hineingegossen. Ein anderer Zylinder wurde mit der Stammlösung (wässerige Lösung von Methylenblau) gefüllt, deren Farbe zuvor nach der Färbung festgestellt wurde, die beim Hinzutun von Jodkaliumkleister zu Wasser bei einem Gehalt von 0·002 organischer Substanzen pro Liter (Durchschnittsnorm des zu prüfenden Wassers) nach 10 Minuten langer Einwirkung von 0·25 mg aktiven Chlors entsteht. Beide Zylinder wurden miteinander verglichen; bei starkem Farbenunterschied galt das Wasser als für das Experiment ungeeignet, und letzteres wurde aufgeschoben. Geringfügige Schwankungen wurden aber nicht berücksichtigt.

Somit hatte man die Möglichkeit, denjenigen Fällen aus dem Wege zu gehen, in denen starke Ansammlung von organischen Substanzen im Wasser sämtliche aktive Substanzen des Kalkes früher hätte absorbieren können, als sie auf die Mikroorganismen einzuwirken vermocht hätten, so daß eine falsche Vorstellung von der Intensität der bakteriziden Wirkung der zur Anwendung gelangten Dosis entstanden wäre.

Wenn auch Traube in seinen Experimenten annimmt, daß der Chlorkalk bei seiner Auflösung im Wasser seine oxydierenden Eigenschaften in bezug auf die Mikroorganismen früher zur Geltung bringt als in bezug auf tote organische Substanzen, so ist die chemische Affinität des aktiven Teiles des Chlorkalks zur toten organischen Materie, wie dies Lode in seinen Experimenten mit künstlicher Wasserverunreinigung nachgewiesen hat, und wie auch ich selbst mich auf Grund der im Nachstehenden zu beschreibenden Experimente überzeugen konnte, unvergleichlich stärker als zur lebenden organischen Materie, — ein Umstand, der von gewaltiger praktischer Bedeutung ist.

Um die Geschmacksqualitäten des Wassers nach dem Zusatz der desinfizierenden Lösungen zu prüfen, wurden die Proben stets bei Zimmertemperatur gemacht.

In Anbetracht des Umstandes, daß die von Traube vorgeschlagenen Chlorkalkmengen bei einem Gehalt von 1 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser unter den beschriebenen Verhältnissen immerhin noch geschmeckt werden konnten, beschloß ich zunächst, die Hälfte dieser Quantität zu nehmen, um sie nach Erhalt gewisser Resultate nach der einen oder der anderen Seite zu verändern. Als Maximalquantität sollte aber von vornherein mehr als 2 mg aktiven Chlors pro Liter nicht genommen werden, weil diese Quantität die Geschmackseigenschaften des zu prüfenden Wassers dermaßen verändert, daß ein weiterer Zusatz ohne nachfolgende Neutralisierung das Wasser vollkommen unbrauchbar gemacht hätte. Die minimale Quantität sollte sich eben aus den Resultaten der Experimente ergeben. Als durchschnittliche Wirkungsdauer wurden 10 Minuten gewählt.

Die unter den geschilderten Bedingungen mit dem Choleravibrio angestellten Experimente ergaben im Durchschnitt folgende Resultate (vgl. Tabelle I).

Tabelle I.
Vibrio der asiatischen Cholera.
Peptonwasser.

Quantität des aktiven Chlors pro Liter	Größe der Aussaat	Kontrollprobe: des destill. Wassers	Kontrollprobe: des Leitungswassers	Desinfiziertes Wasser: destilliertes Wasser	Desinfiziertes Wasser: Leitungswasser
0·5 mg	1·0 ccm	+	+	—	—
	0·5 „	+	+	—	—
	0·1 „	+	+	—	—
		Gelatineplatten			
		Anzahl der Kolonien			
	1·0 ccm	147	Tausende	0	0
	0·5 „	33	„	0	0
	0·1 „	2	„	0	0
0·25 mg	1·0 ccm	+	+	—	—
	0·5 „	+	+	—	—
	0·1 „	+	+	—	—
		Gelatineplatten			
		Anzahl der Kolonien			
	1·0 ccm	Tausende	Tausende	0	0
	0·5 „	150	„	0	0
	0·1 „	25	500	0	0
0·125 mg	1·0 ccm	+	+	+	+
	0·5 „	+	+	+	+
	0·1 „	+	+	+	+
		Gelatineplatten			
		Anzahl der Kolonien			
	1·0 ccm	8	Tausende	2	245
	0·5 „	7	1452	3	60
	0·1 „	19	588	16	12



Aus dieser Tabelle I geht hervor, daß als die geringste Chlorkalkmenge, bei der vollständige Wachstumshemmung des Choleravibrio auf den Nährmedien eintritt, diejenige gelten muß, die 0·00025 aktiven Chlors pro Liter entspricht. Verringert man aber die Quantität um mehr als die Hälfte, so tritt eine vollständige Wachstumshemmung nicht ein, wohl aber eine bedeutende Verringerung der Anzahl der Kolonien. Schließlich geht aus dem Vergleiche der Kontrollplatten hervor, daß destilliertes Wasser an und für sich unter gleichen Infektionsbedingungen eine geringere Quantität lebensfähiger Formen entstehen läßt als gewöhnliches Leitungswasser. Um den Einfluß der Zeit auf die Wirkungsresultate der auf diese Weise festgestellten Quantität (0·00025 aktiven Chlors) Chlorkalk festzustellen, wurden entsprechende Experimente mit einer Zwischenpause von 5 bis 8 Minuten angestellt, wobei es sich ergab, daß Mikrobienwachstum sowohl in dem einen wie in dem anderen Falle entsteht, wenn auch die Anzahl der Kolonien sich ziemlich merklich verringert.

Der folgenden Versuchsserie lag die Absicht zugrunde, die Wirkungskraft der zur Wachstumshemmung des Choleravibrio genügenden minimalen Chlorkalkmenge (0·00025 aktiven Chlors) in bezug auf den Typhusbacillus zu prüfen; für den Fall eines negativen Resultats wurde beschlossen, diese Quantität nach und nach bis zu 2 mg aktiven Chlors pro Liter zu steigern. Die Resultate dieser Experimente sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Bacillus typhi.

Medium	Bouillon		Bouillon		Bouillon		Bouillon		Bouillon	
Quantität des aktiven Chlors pro Liter	0·25 mg		0·5 mg		1 mg		1·5 mg		2 mg	
	Kontrollprobe	Desinfiziertes Wasser	Kontrollprobe	Desinfiziertes Wasser	Kontrollprobe	Desinfiziertes Wasser	Kontrollprobe	Desinfiziertes Wasser	Kontrollprobe	Desinfiziertes Wasser
Resultat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Medium	Gelatineplatten		Gelatineplatten		Gelatineplatten		Gelatineplatten		Gelatineplatten	
	Anzahl der Kolonien									
Resultat	Tausende	Tausende	Tausende	204	Tausende	120	Tausende	0	Tausende	0



Aus dieser Tabelle II geht hervor, daß Wachstumshemmung des Typhusbacillus nur bei einer Chlorkalkmenge erfolgt, die 2 mg aktiven Chlors pro Liter entspricht, während eine Verringerung der Anzahl der Kolonien auch früher beobachtet wird, wobei diese Verringerung ungefähr parallel geht mit der Quantität der desinfizierenden Substanz. Wurde dieselbe Chlorkalkmenge zum mit Colibazillen infizierten Wasser zugesetzt, so wurde nach 10 Minuten gleichfalls kein Wachstum dieses Mikroorganismus auf dem Eickmannschen Glukosemedium beobachtet. Somit schien es, daß als endgültige Chlorkalkmenge, welche vollständige Desinfizierung des Wassers in bezug auf die Colibazillengruppe herbeiführt, diejenige Quantität gewählt werden müßte, welche 2 mg aktiven Chlors bei einer Einwirkungsdauer von 10 Minuten entspricht, weil unter diesen Bedingungen weder auf flüssigen noch auf festen Nährmedien sich auch nur eine Spur von Wachstum zeigte. Wie aber meine weiteren Experimente ergeben haben, wäre diese Schlußfolgerung, die, nebenbei gesagt, mit den Schlußfolgerungen der englisch-amerikanischen Autoren vollkommen übereinstimmt, etwas verfrüht.

Indem ich jedesmal bei Zusatz einer neuen Quantität von Chlorkalk das Wasser auf seinen Geschmack prüfte, konnte ich mich überzeugen, daß eine Kalkmenge, welche 2 mg aktiven Chlors entspricht, den Geschmackswert des Wassers im Vergleich zur Norm doch merklich verändert.

Bei niederer Temperatur des Wassers ist diese Differenz nicht so empfindbar, bei Zimmertemperatur aber macht sich der Zusatz der unterchlorigsauren Salze durch unangenehmen herben Geschmack in der Mundhöhle und durch leichten Chlorgeruch bemerkbar. Bei Erwärmung des Wassers verschwinden diese seine Eigenschaften. Wird es aber in ruhigem Zustande belassen, so halten sie sich ziemlich lange, namentlich bei ungenügendem Zutritt von Luft und Licht. Um diese unangenehmen Eigenschaften des chlorierten Wassers zu beseitigen, begann ich nach der Methode von Traube demselben Lösungen von unterschwefligsaurem Natron in geringer Quantität hinzuzusetzen, welches bekanntlich ein direkter Antagonist des Chlors ist. Die Wirkung trat sehr rasch ein, und das Wasser bekam wieder seinen normalen Geschmack. Als ich aber unmittelbar danach den Grad der Sterilität des Wassers auf gewöhnlichen Nährmedien prüfte, stieß ich auf eine sehr interessante Erscheinung. Dasselbe Wasser, welches vor seiner Neutralisierung mit unterschwefligsaurem Natron weder auf flüssigen noch auf festen Nährmedien auch nur eine Spur von Wachstum zeigte, begann nach dem Zusatz plötzlich wieder Wachstum desjenigen Mikroorganismus zu zeigen, mit dem es zuvor infiziert worden war. Nachdem ich diese Tatsache mehrere Male geprüft hatte, mußte ich feststellen,



daß ich es hier nicht mit einer zufälligen Erscheinung zu tun hatte, und infolgedessen führte ich meine weiteren Experimente in folgender Weise aus.

Drei Liter durch Erhitzung sterilisiertes Leitungswasser wurden wie früher mit einer Öse 24stündiger Agarkultur des zu prüfenden Mikroorganismus infiziert, dann mit einer bestimmten Quantität Chlorkalklösung versetzt und 10 Minuten lang geschüttelt. Nun wurden neue Aussaaten auf Peptonwasser gemacht. Hierauf wurde eine äquivalente Quantität einer Lösung von unterschwefligsaurem Natron hinzugefügt, das ganze Wasser sorgfältig gemischt und nach 5 Minuten das Wasser mit 300 ccm einer 1 prozentigen Peptonlösung versetzt, worauf es in Kolben von je 100 grm Kapazität verteilt und in den Brutschrank gestellt wurde.

Die Resultate dieser Versuchsanordnung waren folgende (vergl. Tabelle III).

Tabelle III.
Vibrio der asiatischen Cholera.

Nummer der Aussaaten:	I	II	III	IV	V
Quantität des aktiven Chlors pro Liter: 1 Milligramm					
Kontrollwasser	+				
Mit Chlor versetztes Wasser	—	—	—	—	—
Neutralisiertes Wasser . .	+	+	+	+	+
Quantität des aktiven Chlors pro Liter: 2 Milligramm					
Kontrollwasser	+				
Mit Chlor versetztes Wasser	—	—	—	—	—
Neutralisiertes Wasser . .	+	+	+	+	+
Quantität des aktiven Chlors pro Liter: 3 Milligramm					
Kontrollwasser	+				
Mit Chlor versetztes Wasser	—	—	—	—	—
Neutralisiertes Wasser . .	+	+	+	+	+
Quantität des aktiven Chlors pro Liter: 4 Milligramm					
Kontrollwasser	+				
Mit Chlor versetztes Wasser	—	—	—	—	—
Neutralisiertes Wasser . .	+	+	+	+	+
Quantität des aktiven Chlors pro Liter: 8 Milligramm					
Kontrollwasser	+				
Mit Chlor versetztes Wasser	—	—	—	—	—
Neutralisiertes Wasser . .	+	+	+	+	+

Aus dieser Tabelle III geht hervor, daß bei einem Zeitraum von 10 Minuten Chlorkalkmengen nicht nur mit einem Gehalt von 2 mg aktiven Chlors pro Liter, sondern selbst viermal so große Quantitäten sich für den Choleravibrio als ungenügend erweisen, wenn man nach dem bezeichneten Zeitraum die unterchlorigsauren Salze neutralisiert. Eben-



solche Resultate haben die Experimente mit dem Typhusbacillus ergeben. Mit dem Colibacillus sind derartige Experimente nicht angestellt worden.

Wurden mit dem auf diese Weise bearbeiteten Wasser auf Gelatineplatten Aussaaten gemacht, so stellte es sich heraus, daß eine bedeutende Verringerung der Anzahl der Kolonien in Übereinstimmung mit dem verflossenen Zeitraum stattfindet, wie man dies aus folgender Tabelle ersehen kann.

Tabelle IV.

Vibrio der asiatischen Cholera.

Quantität des aktiven Chlors pro Liter	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	8 mg
Kontrollwasser	86 000	98 000	127 400	184 200	172 324
Mit Chlor versetztes Wasser	0	0	0	0	0
Chlorfreies Wasser . . .	29	43	27	95	39

Es wurde somit klar, daß geringe Chlorkalkmengen in 10 Minuten das Wasser von pathogenen Keimen nicht ganz befreien, sondern auf dieselben nur einen wachstumshemmenden Einfluß bei Aussaat auf gewöhnliche Nährmedien ausüben. Die Neutralisierung der unterchlorigsauren Salze mit unterschwefligsaurem Natron beseitigt diesen für die pathogenen Mikroorganismen ungünstigen Einfluß, so daß sie ihre Lebensfähigkeit wieder erlangen und wieder zu wachsen beginnen. Um zu prüfen, ob nicht hierbei wenigstens eine Verringerung ihrer Virulenz stattfindet, infizierte ich das Wasser mit einer stark virulenten Kultur des Choleravibrio, von der $^1/_{10}$ Öse einer 24 stündigen Kultur ein Meerschweinchen von 400 grm Körpergewicht in 16 bis 18 Stunden tötete. Indem ich dieses Wasser einer 10 Minuten langen Einwirkung von Chlorkalk mit einem Gehalt von 2 mg aktiven Chlors pro Liter Wasser aussetzte und das Chlor neutralisierte, machte ich hierauf Aussaaten auf Gelatineplatten. Die gewachsenen Kolonien übertrug ich auf Agar und injizierte dann die auf diese Weise erzielte Kultur in einer Quantität von $^1/_{10}$ Öse Meerschweinchen in die Peritonealhöhle. In allen Fällen ohne Ausnahme trat nun der Tod ein, wobei die Differenz in der Anzahl der Stunden vom Augenblick der Infektion im Vergleich mit den Kontrollexperimenten geringfügig war und 3 bis 4 Stunden betrug. Wurde aber jungen Meerschweinchen in die Peritonealhöhle chloriertes Wasser injiziert, so trat der Tod nicht ein. Derselbe blieb aber auch bei der Injektion von infiziertem Wasser ohne Chlor aus, so daß es sich hier wahrscheinlich um den quantitativen Mangel an Virus handelte.



Nachdem ich mich von der Unzuverlässigkeit der Wirkung des Chlorkalks innerhalb des von mir gewählten Zeitraumes von 10 Minuten überzeugt hatte, beschloß ich, seine Wirkung durch die Anwendung einer Substanz zu verstärken, welche, ohne seine aktiven Bestandteile nämlich Chlor und Sauerstoff zu binden, gleichzeitig den spezifischen Geruch des Chlorkalks beseitigte, und wählte zu diesem Zwecke das käufliche 3prozentige Wasserstoffsuperoxyd von Merck. Der Chemismus seiner Wirkung auf unterchlorigsaure Calciumsalze besteht darin, daß es durch Kontakt dieselben vom Sauerstoff befreit und sie auf diese Weise in neutrale Chlorcalciumsalze verwandelt, die beim Übergang in Lösung geruch- und geschmacklos sind. Der hierbei in statu nascendi frei werdende Sauerstoff dient natürlich als mächtiger Zerstörer der organischen Substanzen. Die in dieser Richtung ausgeführten Experimente bestanden in folgendem:

3 Liter desinfizierten Leitungswassers wurden mit einer Öse der zu prüfenden Kultur infiziert, dann mit einer bestimmten Quantität filtrierter Lösung von Chlorkalk mit einem Gehalt von 2 ^{mg} aktiven Chlors pro Liter versetzt, unter dessen Wirkung das Wasser 10 Minuten lang verblieb, worauf dasselbe mit dem Wasserstoffsuperoxyd unter Berechnung von 2:1000000 Teilen Wasser versetzt wurde. Alles wurde nun sorgfältig gemischt, und nach 3 Minuten wurden in der oben beschriebenen Weise durch Zusatz von 10prozentigem Pepton Aussaaten gemacht. Die Resultate dieser Versuchsanordnung gestalteten sich folgendermaßen:

Tabelle V.

Vibrio der asiatischen Cholera.

Zeit der Beobachtung:	25. I.	26. I.	27. I.	28. I.
Kontrollexperiment	+	+	+	+
Mit Chlor versetztes Wasser	0	0	0	0
Mit Chlor und Wasserstoffsuperoxyd versetztes Wasser	0	0	0	0

Bacillus typhi.

Zeit der Beobachtung:	27. I.	28. I.	29. I.	3. II.	9. II.
Kontrollexperiment	+	+	+	+	+
Mit Chlor versetztes Wasser	0	0	0	0	0
Mit Chlor und Wasserstoffsuperoxyd versetztes Wasser	0	0	0	0	0

Bacillus coli.

Zeit der Beobachtung:	3. II.	9. II.	10. II.	6. III.	7. III.
Kontrollexperiment	+	+	+	+	+
Mit Chlor versetztes Wasser	0	0	0	0	+
Mit Chlor und Wasserstoffsuperoxyd versetztes Wasser	0	0	0	0	+



Aus dieser Tabelle geht hervor, daß bei dieser kombinierten Wirkung von Chlorkalklösungen mit Sauerstoffsuperoxyd fast in allen Fällen vollständige Entkeimung des Wassers erzielt wurde, wobei der Zusatz einer Lösung unterschwefligsauren Natrons die Endresultate nicht mehr änderte, wie dies früher bei denselben Chlorkalkmengen, aber ohne Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd, beobachtet wurde. Das Auftreten von Wachstum in allen Proben vom 7. März kann darauf zurückgeführt werden, daß für das Experiment Wasser mit großem Gehalt an organischen Substanzen verwendet wurde. Bei gleichzeitigem oder rasch aufeinander folgendem Zusatz von Chlorkalklösungen und Wasserstoffsuperoxyd wurde Wachstum in allen Fällen beobachtet. Der Zusatz der gleichen Quantitäten von Wasserstoffsuperoxyd allein ohne Chlorkalk bewirkte eine Wachstumshemmung nicht.

Der Geschmack des Wassers blieb bei dieser Bearbeitungsmethode fast unverändert; nur in einigen Fällen machte sich ein ziemlich starker metallischer Beigeschmack bemerkbar, der für Wasserstoffsuperoxydlösungen charakteristisch ist und wahrscheinlich durch die überschüssige Menge desselben bedingt wird, die in Reaktion mit dem unterchlorigsauren Calcium nicht getreten ist. Infolgedessen verwendete ich bei den folgenden Experimenten nicht zwei, sondern einen Teil Wasserstoffsuperoxyd auf 1 000 000 Teile Wassers, wobei die bakteriologischen Resultate nach wie vor günstig blieben, während der Geschmack des Wassers sich von demjenigen des normalen in keiner Weise unterschied.

In Anbetracht der bei dieser Versuchsanordnung erzielten günstigen Resultate beschloß ich, dieselben Experimente in weiterem Maßstabe auszuführen, indem ich mich hierbei des Reservewasserleitungsnetzes des Hospitals bediente. Da es in diesem Falle aus durchaus erklärlichen Gründen nicht angängig war, das Wasser zu infizieren, so mußte ich meine Experimente an den normalen Bakterien des Leitungswassers anstellen und den ganzen Gang der Reinigung desselben folgendermaßen gestalten.

Ein 400 Eimer fassender Wasserbehälter, der sich im unteren Stockwerk des Hospitals befand, wurde durch Aufstellung eines Dreiarms mit der vorbeigehenden Wasserleitung verbunden. Das Verbindungsrohr war mit einem Schutzschieber versehen, der die Geschwindigkeit des Wasserausflusses regulierte. Am freien Ende desselben wurde ein automatischer Regulator aufgestellt, um dem zufließenden Wasserstrahle Chlorkalk in streng bestimmter Quantität beizumengen. Unten wurde eine Mulde mit unvollständigen Zwischenwänden aufgestellt, um eine bessere Vermengung der Flüssigkeit zu bewirken. Das in den Wasserbehälter eintretende Wasser wurde mittels Pumpe nach der dritten Etage gehoben, wo es in



zwei Behälter kam, von denen jeder eine Kapazität von 200 Eimern hatte; von diesen Wasserbehältern aus verteilte sich das Wasser schon von selbst über das ganze Leitungsnetz des Hospitals. An der Öffnung der Röhre, welche die beiden letzteren Wasserbehälter füllte, wurde ein zweiter Automat mit einer Mulde aufgestellt, welcher die Möglichkeit gewährte, dem Wasser Wasserstoffsuperoxyd beizumengen. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Apparates, der das Wasser beförderte, wurde so reguliert, daß das Wasser nach oben nicht früher als 10 Minuten nach dem Beginn des Zusatzes der ersten Lösung gelangte. Wasserproben zur Aussaat wurden verschiedenen Stellen des Hospitals vor und nach dem Versuch entnommen. Die Resultate waren folgende:

Tabelle VI.

Ort der Probeentnahme	Vor der Desinfizierung		Nach der Desinfizierung	
	Bouillon	Anzahl der Kolonien	Bouillon	Anzahl der Kolonien
Experiment vom 17. II.				
Küche	+	4900	+	0
Oberer Behälter	+	2700	—	5
Feldscherschule	+	4500	—	2
Frauenabteilung	+	2000	—	0
Chirurgische Abteilung .	+	2300	+	2
Psychiatrische Abteilung	+	3800	—	0
Experiment vom 18. II.				
Laboratorium	+	3000	—	1
Feldscherschule	+	3800	—	0
Frauenabteilung . . .	+	2200	+	6
Ophthalmolog. Abteilung	+	1900	+	0
Experiment vom 19. II.				
Oberer Behälter	+	2400	—	2
Feldscherschule	+	3900	—	0
Frauenabteilung	+	2020	—	0
Chirurgische Abteilung .	+	2840	—	1
Psychiatrische Abteilung	+	3400	—	3

Wenn man den Durchschnitt aus den vorstehenden Zahlen berechnet, so ergibt sich, daß die Gesamtquantität der im Wasser enthaltenen Mikrobien bei dem beschriebenen Desinfektionsverfahren sich bis um 99·95 Prozent verringerte. Die erhalten gebliebenen Formen betrafen vornehmlich den Typus der sporentragenden Bakterien, wenn auch Kolonien von großen Wasserkokken ab und zu angetroffen werden konnten. Der Geschmack des Wassers blieb unverändert; seine Härte nahm um 0·5 bis

1 deutschen Grad zu. Durch Zusatz von unterschwefligsauren Natriumsalzen konnte das Vorhandensein von lebensfähigen Formen in den Wasserproben, die Wachstum nicht gegeben haben, nicht nachgewiesen werden, so daß die Sterilität derselben als tatsächlich anerkannt werden mußte.

Die mit Chlorkalk allein ohne Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd angestellten Experimente ergaben unter denselben Bedingungen folgende Resultate:

Tabelle VII.

Ort der Probeentnahme	Vor der Desinfizierung		Nach der Desinfizierung	
	Bouillon	Anzahl der Kolonien	Bouillon	Anzahl der Kolonien
Experiment vom 20. II.				
Frauenabteilung	+	2700	+	11
Ophthalmolog. Abteilung	+	3000	+	4
Chirurgische Abteilung .	+	2400	+	21
Experiment vom 21. II.				
Laboratorium	+	3716	+	10
Oberer Behälter	+	2800	+	2
Frauenabteilung	+	4200	+	9
Ophthalmolog. Abteilung	+	3212	+	21
Psychiatrische Abteilung	+	4000	+	6

Somit betrug die Verringerung der Gesamtquantität der Bakterien bei dieser Methode der Bearbeitung des Wassers 99.68 Prozent.

Wenn wir sämtliche vorstehenden Ausführungen einer summarischen Betrachtung unterziehen, so sehen wir, daß der Zusatz von geringen Chlorkalkmengen allein bei einer Einwirkungsdauer von 10 Minuten vollständige Reinigung des Wassers von wachstumsfähigen Mikrobienformen nicht herbeiführt, sondern nur eine partielle Vernichtung derselben bewirkt, indem er die übrigen Bakterienformen als ein hemmendes Agens beeinflußt, welches selbst bei Aussaat des Wassers auf gewöhnliche Nährmedien seine Wirkung behält. Die auf chemischem Wege bewerkstelligte Eliminierung dieses Agens befreit die Mikrophyten von dem ungünstigen Einfluß desselben, so daß sie wieder zu wachsen beginnen. Der Zusatz von geringen Mengen von Wasserstoffsuperoxyd nach Ablauf eines bestimmten Zeitraumes (10 Minuten) steigert in bedeutendem Grade die bakteriziden Eigenschaften des Chlorkalks, welcher unter gewissen Verhältnissen das Wasser sogar vollständig zu desinfizieren vermag. Zieht man in Betracht, daß keines dieser Agentien an und für sich in geringen Quantitäten so starke bakterizide Eigenschaften besitzt, so kann man die soeben erwähnte Tatsache nur auf die energische Wirkung der Produkte



des chemischen Stoffwechsels zwischen denselben zurückführen, und infolgedessen dürfte die Betrachtung der chemischen Seite dieser Substanzen in dieser Beziehung von besonderem Interesse sein.

Die Frage der chemischen Zusammensetzung des Chlorkalkes kann man, trotzdem dieselbe bereits 80 Jahre den Gegenstand fleißiger Forschung bildet, bis auf den heutigen Tag als endgültig entschieden noch nicht betrachten. Ursprünglich betrachtete man den Chlorkalk nach dem Vorschlage von Berthollet als einfache Verbindung von Chlor mit Calciumoxyd ($CaOCl_2$). Im Jahre 1835 hat Balard, der als erster die unterchlorige Säure entdeckt hat, vorgeschlagen, Bleichkalk als Verbindung von zwei Salzen zu betrachten: von chlorsaurem und unterchlorigsaurem Calcium ($CaCl_2 + CaCl_2O_2$). Später hat sich auch Gay-Lussac zu dieser Ansicht bekannt. Weitere Forschungen in dieser Richtung ergaben, daß, von den bezeichneten Elementen abgesehen, noch Calciumoxyd, Wasserstoff und Sauerstoff in Verbindung mit H_2O Bestandteile des Chlorkalks bilden. Was die Natur der Verbindung dieser einzelnen Substanzen betrifft, so bleibt sie noch bis auf den heutigen Tag eine offene Frage.

Die Tatsache, daß die Elemente, welche die Bestandteile des Bleichkalks bilden, ihre charakteristischen Eigenschaften einbüßen, spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß es sich hier nicht um eine einfache Mischung, sondern um eine bestimmte chemische Verbindung derselben handelt. Nach der Ansicht von Lubawin (7) kann man den Chlorkalk als Doppelsalz $Ca(ClO)_2 + CaCl_2 + 4H_2O$ betrachten, welches aus dem 6 Teile Wasser enthaltenden Chlorcalciumhydrat bei Ersatz von 2 Teilen Wasser durch einen Teil $Ca(ClO)_2$ gewonnen wird. Millon betrachtet den Chlorkalk als Calciumsuperoxyd, in dem ein Teil Sauerstoff durch zwei Teile Chlor ($CaOCl_2$) mit der Maßgabe ersetzt ist, daß $CaCl_2 + Ca(OCl)_2 = 2CaOCl_2$. Da man aber nach den Untersuchungen von Trant O'Shea (8) aus der wässerigen Chlorkalklösung durch Diffusion im Dunkeln das chlorigsaure und unterchlorigsaure Calcium gesondert extrahieren kann, so muß man diese Ansicht als unzutreffend betrachten.

Nach der Ansicht von Odling, die auch von Lung geteilt wird, kann man das wirksame Agens des Bleichkalks als $ClCa(ClO)$ darstellen. Dem widerspricht aber die von Kraut gemachte Entdeckung des Chlorlithens von der Zusammensetzung $LiOClLiCl$, wo die Hypothese von Odling wegen der monoatomischen Beschaffenheit des Lithiums natürlich keine Verwendung finden konnte.

Ziemlich einfach und durchaus befriedigend erklärt sämtliche Reaktionen des Chlorkalks die Ansicht von D. I. Mendeleew (9), der denselben als Sättigungsprodukt des trockenen Calciumhydrats mit Chlor in einer Proportion von 3 Teilen auf $4[Ca(HO)_2]_3Cl_4$ betrachtet. Bei Ein-

wirkung von Wasser zerfällt die bezeichnete trockene Masse in Calciumhydrat, Chlorcalcium, Wasser und eine salzartige Substanz von der Zusammensetzung $CaCl_2O_2$; ($[Ca(HO)_2]_3Cl_4 = CaH_2O_2 + CaCl_2 + 2H_2O + CaCl_2O_2$). In Anbetracht der ungleichen Löslichkeit dieser Substanzen im Wasser wird durch dasselbe vor allem Chlorcalcium extrahiert, dann folgt das unterchlorigsaure Calcium, und gegen Ende verbleibt das fast unlösliche Calciumhydroxyd.

Somit besteht die wässerige Chlorkalklösung fast ausschließlich aus zwei Calciumsalzen, dem chlorigsauren und unterchlorigsauren Calcium. Das erstere Salz stellt eine relativ feste chemische Verbindung dar, welche nur unter dem Einflusse eines Überschusses von starken Mineralsäuren unter Chlorausscheidung zu zerfallen vermag. Im Gegensatz hierzu ist das unterchlorigsaure Calcium in chemischer Beziehung außerordentlich schwach und gibt seinen Chlor und Sauerstoff selbst unter der Einwirkung sehr schwacher Agentien ab. Auf dieser Eigenschaft des unterchlorigsauren Calciums beruht auch hauptsächlich die Methode der Sterilisierung von Wasser mit minimalen Chlorkalkmengen ohne Zusatz von anderen Agentien. Infolgedessen erscheint es notwendig, auf diejenigen chemischen Produkte ausführlicher einzugehen, die bei der Lösung dieses Salzes im Wasser bei der erwähnten Anwendung desselben vor sich gehen.

Wie oben bereits erwähnt, kann das unterchlorigsaure Calcium, welches eine außerordentlich labile Verbindung darstellt, selbst auf ein so schwaches chemisches Agens reagieren wie die im Wasser gelöste Kohlensäure. Als Resultate dieser Reaktion entstehen Calciumcarbonat und Chlorwasserstoffsäure $CaCl_2 + H_2O + CO_2 = CaCO_3 + 2HClO$ (Morin). Außerdem befindet sich das unterchlorigsaure Calcium in Anbetracht der geringen Dissoziation seiner Säure bei seiner Lösung im Wasser unter starkem Einflusse seines Wasserstoffkations, während es bei der geringsten Ansammlung desselben sein Säureanion abgibt, indem es unterchlorige Säure bis zum Eintritt von Gleichgewicht bildet.

$$(Ca + Cl_2O_2 + 2H + (HO)_2 \rightleftarrows 2HClO + Ca + (HO)_2).$$

Calciumhydroxyd entsteht hierbei nicht, weil es zu den sehr stark dissoziierten Elektrolyten gehört (Ostwald). Schließlich ist das Vorhandensein von organischen Substanzen mit starker Affinität zum Sauerstoff im Wasser die dritte Bedingung, bei der dieses Salz zerstört wird und im Überrest chlorigsaures Calcium sich ergibt: $CaCl_2O_2 + A = CaCl_2 + AO_2$.

Wenn wir die ersten beiden Fälle der Wasserwirkung auf Chlorkalk näher ins Auge fassen, so sehen wir, daß dort sowohl als auch hier unterchlorige Säure entsteht. Ihrer chemischen Natur nach gehört dieselbe zu den schwächsten Säuren. Sie zeichnet sich durch noch größere Labilität



aus, als ihr Calciumsalz; infolgedessen tritt äußerst leicht und in vielen Fällen ein Zerfall derselben unter Bildung von Sauerstoff und Salzsäure ein: $2HClO = 2HCl + O_2$.

Aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, daß das wirksame Hauptagens bei der Auflösung von Chlorkalk im Wasser eigentlich nicht der Chlor, sondern der Sauerstoff ist, durch dessen Anwesenheit die bakteriziden Eigenschaften dieser Substanz bedingt werden. Da er aber sich hier nicht in freiem Zustande, sondern als Bestandteil zweier chemischer Verbindungen, der unterchlorigen Säure und ihres Calciumsalzes, befindet, so reagiert er bei Berührung mit organischen Substanzen natürlich nicht in gleicher Weise. Wie oben bereits erwähnt, ist die unterchlorige Säure schwächer als ihr Salz und gibt weit leichter als dieses letztere ihren Sauerstoff ab. Infolgedessen vermag selbst das Vorhandensein im Wasser von schwach oxydierenden Substanzen die unterchlorige Säure unter Bildung von Salzsäure zu reduzieren, während die unterchlorigen Salze hierbei unverändert bleiben können. Die Richtigkeit dieser Annahme läßt sich durch folgendes einfache Experiment leicht beweisen.

Man nimmt drei Erlenmeyersche Kolben, gießt in jeden je eine gleiche Volummenge alter filtrierter Chlorkalklösung; dann bringt man in den zweiten Kolben eine mit 2 ccm destillierten Wassers abgespülte 24stündige Agarkultur des Choleravibrio, in den dritten Kolben gießt man 2 ccm faulenden Harns hinein, worauf in sämtliche drei Kolben die gleiche Quantität von Jodkaliumkleister hineingebracht wird. Man kann hierbei bemerken, daß in dem ersten Kolben unter diesen Umständen eine starke Blaufärbung stattfindet; im zweiten Kolben ist diese Färbung sehr schwach ausgeprägt. Im dritten ist sie überhaupt nicht vorhanden. Bringt man in jeden Kolben je einige Tropfen Salzsäure hinein, so beobachtet man hochgradige Steigerung der Färbung im ersten und zweiten Kolben, während im dritten Kolben eine kaum bemerkbare Violettfärbung eintritt. Wenn man dann sämtliche drei Portionen mit Hyposulfat titriert, findet man in der ersten Portion die gesamte Quantität des aktiven Chlors, in der zweiten Portion ist dieselbe ungefähr um die Hälfte geringer, in der dritten ist aktives Chlor entweder überhaupt nicht oder nur in Spuren vorhanden.

Wenn man nun diese Tatsachen analysiert, so muß man vor allem bemerken, daß die Blaufärbung der neutralen Chlorkalklösungen seitens des Jodkaliumkleisters nur durch das Vorhandensein von unterchloriger Säure bedingt sein kann (Klimenko, Seliwanow), die, indem sie in eine noch nicht ganz aufgeklärte Reaktion mit dem Jodkalium tritt, aus demselben das Jod verdrängt und Blaufärbung erzeugt. Die Differenz in der Färbung der einzelnen Lösungsportionen kann somit in diesem Falle



nur auf Verringerung der Quantität der freien unterchlorigen Säure zurückgeführt werden. Die Steigerung der Färbung durch Zusatz von Salzsäure ist durch die Zerstörung des unterchlorigsauren Calciumsalzes bedingt, welches hierbei Chlor frei werden läßt, das im Jodkalium an Stelle des Jods tritt ($CaCl_2O_2 + 4HCl + 4KJ = CaCl_2 + 2H_2O + 4KCl + 4J$). Das Ausbleiben der Färbung weist hier gleichzeitig auch auf das Verschwinden dieses Salzes hin.

Wenn wir uns nun dem oben beschriebenen Experiment zuwenden, so sehen wir, daß der zweite Kolben starke Färbung der Lösung gegeben bzw. das Vorhandensein von unterchlorigsauren Salzen angezeigt hat, während der dritte Kolben nach wie vor farblos geblieben ist, was darauf hinweist, daß diese Salze als solche aus der Wirkungssphäre der reagierenden Substanzen ausgeschieden sind. Diese Erscheinung kann man leicht dadurch erklären, daß die leicht oxydierenden Stickstoffsubstanzen des faulenden Harns den ganzen Sauerstoff desselben unmittelbar absorbiert haben, ohne abzuwarten, bis er in eine schwächere chemische Verbindung, nämlich in unterchlorige Säure, übergegangen ist.

Es geht somit aus diesem Experiment hervor, daß die Affinität der Bakterien zum Sauerstoff ziemlich beschränkt ist, und daß sie denselben nur solchen schwachen Verbindungen, wie die unterchlorige Säure, wegzunehmen vermögen.

Bei dieser Sachlage ist es durchaus verständlich, weshalb die desinfizierende Wirkung der unterchlorigsauren Calciumsalze nicht auf einmal zur Geltung kommt, sondern einen gewissen Zeitabschnitt erheischt. Wie oben bereits erwähnt, geht die Bildung von unterchloriger Säure in neutralwässerigen Chlorkalklösungen ziemlich langsam vor sich. In chemischer Beziehung schwache Agentien, Kohlensäure und Wasserhydrolyse befreien diese Säure aus ihrem Salze nur sukzessiv, während die, weil flüchtige Substanzen nicht vorhanden sind, hierbei eintretenden entgegengesetzten Reaktionen den Vorgang noch mehr verlangsamen. Somit können auch die mit der unterchlorigen Säure verknüpften bakteriziden Produkte sich nur nach Ablauf eines mehr oder minder langen Zeitabschnittes vollkommen vollziehen.

Die von mir mit dem Choleravibrio im Wasser, welches der Wirkung der unterchlorigsauren Calciumsalze ausgesetzt war, angestellten Experimente ergaben, daß bei minimalem Gehalt derselben in einer Quantität von 0·00025 aktiven Chlors pro Liter eine partielle Vernichtung der Bakterien und eine Wachstumshemmung der übrigen nicht früher als nach 10 Minuten vom Beginn der Wirkung stattfinden. Selbst so geringfügige Zeitabschnitte von 2 bis 3 Minuten sind, wie es sich herausstellt, für den Gesamtverlauf des bakteriziden Prozesses von Bedeutung, weil die Aus-



saaten nach 7 bzw. 8 Minuten unter denselben Bedingungen noch Wachstum gaben, während nach 10 Minuten Wachstum nur noch nach Neutralisierung der unterchlorigsauren Salze durch unterschwefligsaures Natrium nachgewiesen werden konnte. Wenn man die Kolonien auf den Gelatineplatten zählt, kann man sich leicht überzeugen, daß die Verringerung der Anzahl der wachsenden Mikroben in direktem Zusammenhange mit der Wirkungszeit der desinfizierenden Substanz steht. Diese Tatsache ist schon längst festgestellt und wird buchstäblich in allen bezüglichen Arbeiten hervorgehoben. Der Mechanismus dieser Tatsache ist jedoch unverständlich, wenn man ihn nicht mit sukzessivem Freiwerden von unterchloriger Säure in Verbindung bringt.

Ein besonders anschaulicher Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist folgende Tatsache: Wenn man eine 2 mg aktiven Chlors pro Liter entsprechende Kalkmenge nimmt und sie auf mit Typhusbazillen infiziertes Wasser einwirken läßt, so läßt sich 10 Minuten nach Neutralisierung mit unterschwefligsaurem Natron Bakterienwachstum nachweisen, während die Anwesenheit von unterchlorigsauren Salzen sich durch Zusatz von Jodkaliumkleister mit Schwefelsäure leicht nachweisen läßt. Wenn man aber dasselbe Experiment nach Verlauf von 2 Stunden wiederholt, so kann man sich auf dieselbe Art und Weise leicht überzeugen, daß vollständige Vernichtung der virulenten Formen eintritt, während Titrierung der Lösung ergibt, daß die Quantität des aktiven Chlors bzw. der intakten unterchlorigsauren Salze sich bedeutend verringert hat. Von diesem Standpunkte ausgehend, kann man somit den bakteriziden Prozeß des Chlorkalks in neutralen wässerigen Lösungen als Oxydation der lebenden organischen Materie durch unterchlorige Säure betrachten.

Was den hemmenden Einfluß der unterchlorigsauren Salze auf das Bakterienwachstum betrifft, so ist dies noch eine offene Frage. Vielleicht ist hier die Benetzung der Körperoberflächen der Mikrobien mit einer für sie schädlichen Substanz bei Übertragung auf schwer oxydierende Nährmedien von Bedeutung, weil man durch sorgfältige Abwaschung der Spuren der desinfizierenden Lösung eine Wiederherstellung ihrer Lebensfähigkeit auch ohne Zusatz von neutralisierenden Substanzen bewirken kann [Koch (10)].

Die Steigerung der Bakterizidät der neutralen Chlorkalklösungen durch Zusatz von katalytischen Substanzen (Wasserstoffsuperoxyd) wird verständlich, wenn man die chemische Seite dieses Prozesses näher ins Auge faßt.

Die Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds besteht in vorliegendem Falle darin, daß es, indem es auf dem Wege des Kontakts den schwach gebundenen Sauerstoff des unterchlorigsauren Calciums wegnimmt, auch seinen eigenen Sauerstoff einbüßt, wobei es im Resultat neutrale Produkte,

wie Wasser und Chlorcalcium ergibt: $CaCl_2O_2 + H_2O_2 = CaCl_2 + H_2O + O_2$. Der hierbei in statu nascendi zur Ausscheidung gelangende Sauerstoff löst sich teilweise im Wasser, während er teilweise in freiem Zustande ausgeschieden wird.

Wenn man die hochgradigen bakteriziden Eigenschaften dieser Substanz in Betracht zieht, so kann a priori die Tatsache seltsam erscheinen, daß wir, indem wir die ganze Gasmenge im infizierten Wasser auf einmal durch gleichzeitige Hinzufügung von Chlorkalk und Wasserstoffsuperoxyd zur Ausscheidung bringen, diejenige günstige desinfizierende Wirkung nicht erzielen, die bei gesonderter Hinzufügung dieser Lösungen innerhalb bestimmter Zeitabschnitte beobachtet wird. Eine Erklärung hierfür ist die relativ geringe Löslichkeit des Sauerstoffs im Wasser (4 Prozent, 20° C), wodurch der größere Teil desselben sich in freiem Zustande ausscheidet; die Restmenge desselben, die vom Wasser absorbiert wird, ist augenscheinlich unzureichend, um eine Oxydation der gesamten Bakterienmasse bewirken zu können. Anders liegen die Verhältnisse bei gesonderter Wirkung dieser Substanzen. Das im Wasser gut lösliche unterchlorigsaure Calciumsalz vernichtet innerhalb eines gewissen Zeitabschnittes den größten Teil der lebenden Bakterienformen, so daß für die übrigbleibenden auch diejenige geringe Sauerstoffmenge ausreicht, die sich im Wasser bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd löst.

Wenn ich meine vorstehenden Ausführungen resümiere, glaube ich folgende Sätze aufstellen zu können:

1. Das wirksame Hauptagens bei der Desinfizierung von Trinkwässern mit neutralen Chlorkalklösungen ist der Sauerstoff.

2. Andauernde Wirkung ist eine unumgängig notwendige Bedingung, wenn die bakteriziden Eigenschaften des Bleichkalks in wässerigen Lösungen voll zur Geltung kommen sollen.

3. Bei kurzdauernder Wirkung von geringen Chlorkalkmengen finden nur partielle Vernichtung der Mikroorganismen und Wachstumshemmung der übrigen statt.

4. Inaktivierung der Chlorkalklösungen durch unterschwefligsaures Natron befreit die Mikrobien von der hemmenden Wirkung der unterchlorigsauren Salze, so daß sie wieder zu wachsen beginnen.

5. Die Virulenz der Bakterien nach der inkompletten Wirkung geringer Chlorkalkmengen bleibt unverändert.

6. Die bakteriologische Nachprüfung ohne vorangehende Eliminierung der unterchlorigsauren Salze aus den zu prüfenden Wasserproben kann trügerische Resultate ergeben.

7. Die Oxydierbarkeit der Mikroorganismen ist weit geringer als diejenige der faulenden organischen Substanzen.

8. Die von englischen und amerikanischen Autoren vorgeschlagenen Chlorkalkmengen mit einem Gehalt von 1 bis 2 ^{mg} aktiven Chlors pro Liter sind nur von relativer Bedeutung, weil die Größe derselben dem Grade der Oxydierbarkeit des Wassers stets entsprechen muß.

9. Durch Zusatz von Katalysatoren (Wasserstoffsuperoxyd, Mangansuperoxyd) innerhalb bestimmter Zeitabschnitte wird die bakterizide Wirkung der geringen Chlorkalkmengen gesteigert.

10. In Anbetracht der zweifellosen bakteriziden Wirkung kann der Zusatz von geringen Chlorkalkmengen als gutes Hilfsmittel zur Reinigung von Trinkwässern mittels mechanischer Methoden gelten.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, dem Andenken meines unvergeßlichen Lehrers, des verstorbenen Chefarztes des Hospitals, W. I. Issaeff, der mir bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit in Wort und Tat zur Seite gestanden hat, meine tiefe Verehrung zu zollen.



Literatur.

1. Traube, *Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.
2. Al. Lode, *Archiv für Hygiene.* Bd. XXIV.
3. John C. Thresh, *The Lancet.* Clinic. notes. 28. Nov. 1908.
4. Rideal, *A paper read before Faradey Society on Leb.* 1909. IX.
5. E. Phelps, *Geological Survey.* 1909.
6. Recce Houston & Mc Gowan, *Report to the local government Board on the enteric fever epidemic in the city of Lincoln.* 1904—1905. Nr. 226.
7. Lubawin, *Technische Chemie.* Bd. II.
8. Trant O'Shea, *Zeitschr. der chem. Gesellschaft.* 1884. Nr. 2.
9. D. I. Mendeleew, *Grundzüge der Chemie.*
10. Ostwald, *Grundzüge der anorganischen Chemie.*
11. Koch, *Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1881.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen.]
(Leiter: Prof. Dr. Hayo Bruns.)

Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert einiger neuerer Typhusnährböden.

Von

Dr. **Wilhelm Studte,**
Arzt.

Immer wieder erscheinen in der Literatur Mitteilungen über neue Typhusnährböden, und es liegt wohl darin der beste Beweis, daß es einen Idealnährboden, der die bakteriologische Diagnose Typhus in der Mehrzahl der Fälle zu stellen gestattet, zurzeit noch nicht gibt. Ein solcher Nährboden soll einerseits den im Untersuchungsmaterial vorhandenen Typhusbazillen gute oder beste Existenzbedingungen schaffen, andererseits die Begleitbakterien, besonders Bact. coli, hemmen. Ferner sucht man auch möglichst einen Farbenunterschied zwischen den Kolonien der Typhus- und denen der Begleitbakterien, besonders wieder Bact. coli, zu schaffen. Auch bei den von mir geprüften, dem Conradischen Brillantgrünagar (1), dem Werbitzkischen Chinagrünagar (2), dem Gaethgensschen Koffein-Endoagar (3), dem Kindborgschen Säurefuchsinagar (4) und dem Löfflerschen Reinblauagar (5) kommt das eine oder andere Prinzip oder auch beide zur Anwendung. Zum Vergleich benutzte ich den bewährten und anerkannten Endoschen Nährboden (6, 7, 8, 9), der im Gelsenkirchener Institut neben dem Conradi-Drigalskischen und früher noch Padlewskischen Nährboden vorwiegend zur Züchtung der Typhusbazillen aus Faeces und Urin benutzt wird. Außer den von mir angelegten Endo-



schen Platten hatte ich in jedem Falle auch noch die des Instituts zur Kontrolle, wo das betreffende Material gleichzeitig als laufende Untersuchung verarbeitet wurde. Der Zweck meiner Untersuchungen war der, daß ich an der Hand des dem oben bezeichneten Institut täglich eingehenden auf Typhus- oder Paratyphus zu untersuchenden Materials feststellen wollte, wieweit mit Hilfe der genannten Nährböden sich die Diagnose Typhus oder Paratyphus schnell und sicher stellen läßt. Es lag dabei nahe, die Erfolge meiner Untersuchungen über die genannten Nährböden mit denen anderer Untersucher zu vergleichen und diese Vergleiche dem Rahmen dieser Arbeit einzufügen.

Conradis Absicht war, die Begleitbakterien ohne irgend welche Schädigung der Typhusbakterien möglichst auszuschalten. Auf einen direkten Farbenkontrast zwischen Typhus- und Colibakterien verzichtete er. Dies ist der Gedanke der Conradischen Methode. Die Fähigkeit, die Typhusbazillen zu schonen und gegen Begleitbakterien eine antiseptische Wirkung zu entfalten, haben manche Anilinfarbstoffe. Die Auffindung und Erprobung solcher Anilinfarbstoffe ließ sich Conradi (10) schon früher angelegen sein. In dieser Zeitschrift schrieb er 1901, daß Malachitgrün und Brillantgrün in starker Verdünnung vermehrend auf Typhusbazillen einwirkten. Conradi prüfte allmählich 400 Farbstoffe systematisch durch und fand schließlich, daß Pikrinsäure (Trinitrophenol) und „Brillantgrün krist. extra rein" (Tetraäthyldiamidotriphenylkarbinolsulfat) der Höchster Farbwerke sich in ihrer antiseptischen Wirkung gegen Begleitbakterien am besten bewährten. Pikrinsäure gebrauchte er in einer Verdünnung 1:15000, Brillantgrün 1:150000 bei einem Säuregrad des Agars von 3 Prozent. Nach Conradis Vorschrift besteht 1 Liter seines Agars aus 900 ccm Wasser, 30 grm Fadenagar, 20 grm Liebigs Fleischextrakt, 100 ccm einer 10prozentigen wässerigen Witteschen Peptonlösung. Der Zusatz der filtrierten und sterilisierten Peptonlösung erfolgt erst, nachdem die Sterilisierung des Agars und seine Filtration durch Watte beendet ist. Dann wird die Reaktion des Peptonfleischextraktagars hergestellt und so viel Normalnatronlauge bzw. Normalphosphorsäure zugefügt, daß vom Phenolphtaleinneutralpunkt ab der Säuregrad 3 Prozent beträgt, d. h. zur Neutralisierung von 100 ccm Agar gegen Phenolphtalein 3 ccm Normalnatronlauge erforderlich sind. Hierauf kommen zu $1^1/_2$ Liter Agar je 10 ccm einer 1promill. wässerigen Lösung von „Brillantgrün krist. extra rein" (Höchst) und einer 1prozent. wässerigen Lösung von Pikrinsäure (Dr. Grübler-Leipzig). Nach Durchmischung wird der hellgrüne klare Agar in große Doppelschalen ausgegossen. Nach Conradis Vorschrift genügt es, auf einer, höchstens zwei Platten, mittels Glasspatels so viel Material auszusäen, als ob drei große Drigalski-Conradiplatten zur Ver-



fügung ständen. Nach 18 bis 20 stündigem Verweilen im Brutschrank (37°) sollen die Typhuskolonien typisches Wachstum haben, und zwar sollen sie als 2 bis 3 mm große glattrandige Kolonien wachsen, die hellgrün, durchsichtig, rundlich, flach und in der Mitte dicker als am Rande sind. Mit der Lupe soll eine körnige Struktur, besonders auf dunklem Hintergrunde erkennbar sein. Bact. paratyphi wächst nach Conradis Angabe etwas größer, üppiger, geht mehr ins Gelbgrüne über, bildet häufig Riesenkolonien und Rasen, die durchsichtig, von spiegelnder Oberfläche sind, Randbuchten zeigen und denen fein gezackte Ränder fehlen. Bact. coli soll so gut wie ausgeschaltet sein, höchstens noch Pyocyaneus, einige Alkaligenes- bzw. Proteusarten wachsen. Conradi fand auf diesem Nährboden bei Untersuchung von 2850 Faeces in der Neuenkirchener Anstalt 325 mal Typhus, 35 mal Paratyphus, bei Untersuchung von 2515 Urinen 105 mal Typhus, 26 mal Paratyphus.

Werbitzki (2) untersuchte eine Reihe von Farbstoffen der Bayerschen Farbwerke auf ihre Anwendbarkeit für den Nachweis von Typhusbazillen in Faeces und fand dabei einen Farbstoff, Chinagrün, der in dieser Hinsicht allen bis jetzt vorgeschlagenen Stoffen überlegen sein sollte. Durch Vorversuche stellte er fest, daß Chinagrün in einer Konzentration von 1:41 000 bis 1:38 000 bei einem Agar von 1·3 Prozent Normalnatronlauge unter dem Phenolphtaleinneutralpunkte am günstigsten zu verwenden sei. Bei fast vollständiger Hemmung des Wachstums der Colibakterien betrug die Ernte der Typhusbazillen fast die Hälfte der Aussaat (47 Prozent). Von 9 künstlich infizierten Faeces hatte Werbitzki 7 positive, 2 negative Resultate. Bei einigen echten Typhusfaeces hatte er auch gute Resultate. Werbitzki legte 2 Platten bei seinen Versuchen an, die er nach 20 stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° abschwemmte. Er ging also wie beim Lentz-Tietz-Verfahren (11) vor. Versuche nämlich, so schreibt er selber, charakteristische zuverlässige Merkmale der Typhuskolonien auf dem Chinagrünagar zu finden, die sie direkt vom Chinagrünagar zu isolieren gestatteten, sind ergebnislos geblieben. Das Chinagrün teilt nach Werbitzkis Erfahrung die Eigenschaft, daß verschiedene Typhusstämme sich verschieden empfindlich dagegen verhalten, wie dies vom Malachitgrün ebenfalls bekannt ist (12,13,14). Am empfindlichsten waren alte Laboratoriumsstämme. Viel stärker empfindlich war Bact. coli. Sterilisieren verträgt Chinagrün ebenfalls nicht. Die auffallende Begünstigung der Typhusbazillen und die starke Hemmung der Begleitbakterien aber sollte das Chinagrün zu einem für den Nachweis von Typhusbazillen ganz besonders geeigneten Farbstoff machen. Werbitzkis Methode zur Herstellung seines Agars war folgende: 500 grm mageres Rindfleisch werden mit 1 Liter Wasser versetzt und verrührt,



unter Umrühren $^3/_4$ Stunden gekocht, der Verlust durch Wasserzugabe ersetzt, das Fleischwasser dann durch ein Koliertuch gegeben, die Kolatur im Meßzylinder gemessen, mit 1 Prozent Peptonum siccum Witte und 0·5 grm Kochsalz versetzt. Dann wird das Gemisch zum Sieden gebracht, im kalten Bad abgekühlt, durch Fließpapier filtriert, das Filtrat mit 3 Prozent Agar versetzt, bis zur Lösung im Dampftopf gehalten, dann mit Normalnatronlauge neutralisiert. Die Reaktion soll einem Gehalt von 1·3 Prozent Normalnatronlauge unter dem Phenolphtaleinneutralpunkt entsprechen. Dann wird die Lösung im Kochschen Dampftopfe filtriert, auf Erlenmeyersche Kölbchen zu 100 ccm abgefüllt und sterilisiert. Direkt vor dem Gebrauch werden zu 100 ccm verflüssigtem, dann auf 65 bis 60° abgekühltem Agar 1·4 bis 1·5 ccm einer 0·2 prozent. Chinagrünlösung zugefügt. Zur Aussaat werden die Faeces mit 0·85 prozent. Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu dünnflüssigem Brei verrieben. Von diesem Brei werden je 0·1 bis 0·3 ccm auf zwei große Doppelschalen mit dem Glasspatel ausgestrichen. Dann kommen die Platten 20 Stunden bei 37° in den Brutschrank, werden danach mit 8 bis 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, und von der obersten Schicht der Abschwemmung werden 1 bis 3 Ösen auf eine Drigalski-Conradi-Plattenserie (zu 2 Platten) übertragen und mittels Glasspatel verrieben.

Der dritte der von mir untersuchten Nährböden, Gaethgens' Koffein-Endofuchsinagar (3) ist eigentlich nur der alte Endosche Nährboden, dem Gaethgens Koffein zwecks Anreicherung der Typhusbazillen und Hemmung der Begleitbakterien zusetzte. Die Fähigkeit des Koffeins, anreichernd auf Typhusbakterien und hemmend auf Begleitbakterien zu wirken, wurde von Roth (15) im Jahre 1903 entdeckt, in demselben Jahre, in dem Löffler (16) das Malachitgrün in die Technik der bakteriologischen Typhusuntersuchung einführte. Das Koffein hielt aber nicht, was es anfangs versprach, und nur ein darauf beruhendes Verfahren, das von Ficker und Hoffmann (17) bewährte sich, erwies sich aber als zu umständlich, um allgemein eingeführt zu werden. Gaethgens nahm die Versuche mit Koffein wieder auf. Er wollte durch Zusatz eines colihemmenden Mittels zum gewöhnlichen Endo- bzw. Drigalskiagar einen Nährboden schaffen, der einfach auszuführen und von derselben Leistungsfähigkeit war wie in Klingers Versuchen (18) das Anreicherungsverfahren Ficker-Hoffmann (17) mit 58·9 Prozent oder die Vorkultur auf Malachitgrün mit 68·6 Prozent positiven Fällen. Das Optimum des Koffeinzusatzes fand Gaethgens zwischen 0·32 und 0·34 Prozent bei einer Alkalinität des Nährbodens von 1·5 Prozent unter dem Phenolphtaleinneutralpunkte. Bald zeigte sich aber in Gaethgens' Versuchen, daß die Typhusbakterien auf den neuen Platten nicht so schnell wuchsen



als auf den gewöhnlichen Endoschen, das Koffein wirkte verlangsamend auf das Wachstum, und in bezug auf schnelle Diagnosenstellung versagte also der Nährboden. Bact. coli aber wurde so stark gehemmt, daß nur vereinzelte Keime zur Entwicklung gelangten. Nach 30 stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° bildeten sich kümmerlich entwickelte, rot gefärbte Kolonien von 1 bis 2 mm Durchmesser mit zackigen Ausläufern. Die Typhuskolonien erschienen, so schreibt Gaethgens, nach 28- bis 30 stündigem Aufenthalt im Brutschrank (37°) als 2 bis 3 mm große, scharf und deutlich vom schwach rötlich scheinenden Nährsubstrat sich abhebende Kolonien, von runder platter Form mit feinen zackigen Ausläufern, die im durchfallenden Lichte total farblos, im auffallenden schwach rosa waren. Eine Reihe von Bakterien, die auf Endos Nährboden typhusähnlich wachsen und leicht zu Täuschung Anlaß geben, unterschieden sich auf dem Gaethgensschen in Form und Aussehen wesentlich von Typhuskeimen. Die einzelnen Typhusbazillen waren, wie Gaethgens fand, zu Fäden ausgewachsen, von geringerer Beweglichkeit als erstere. Es entstanden bei der Agglutination wirr verschlungene Fäden. Immerhin fand Gaethgens diese Agglutination doch so charakteristisch, und sie erfolgte so regelmäßig, daß nach seiner Ansicht bei einiger Übung schon daraufhin die bakteriologische Diagnose Typhus gestellt werden könnte. Die Erschwerung der Agglutination durch Koffein war übrigens bekannt und wurde schon von Reischauer (19) als zu tadelnde Eigenschaft dieses Stoffes hervorgehoben. Die Methode der Herstellung des Nährbodens war folgende: 2 Liter Leitungswasser, 20 grm Liebigs Fleischextrakt, 20 grm Witte-Pepton, 10 grm Kochsalz, 80 grm Stangenagar werden zusammen 2 Stunden bei 110° im Autoklaven gekocht. Nachdem völlige Lösung des Agars eingetreten war, wird einmal durch Watte filtriert. Zu diesem Gemisch werden 20 grm Milchzucker, 10 ccm einer 10 prozent. alkoholischen Fuchsinlösung und 10 ccm einer Natriumsulfitlösung (5 grm Natriumsulfit auf 50 ccm Wasser) zugefügt, die Flüssigkeit zu je 200 ccm in Erlenmeyersche Kölbchen abgefüllt und im Dunkeln aufbewahrt. Vor dem Gebrauch wird der Agar im strömenden Dampfe gelöst, mit verschiedenen Mengen von Koffein (0·33 Prozent) und Normalnatronlauge (1·5 Prozent unter dem Phenolphtaleinneutralpunkt) versetzt und in flache Glasschalen von 20 ccm Durchmesser ausgegossen. Gaethgens säte 0·5 ccm eines verdünnten Stuhles auf einer großen Platte aus und ging mit demselben Glasspatel, mit dem auf der ersten Platte verrieben war, auf eine zweite Platte über. Eine dritte und vierte Platte hielt er nicht für erforderlich. Gleichzeitig legte er bei seinen Versuchen je zwei Endo- und je zwei Drigalskiplatten zum Vergleich an. Seine Versuche erstreckten sich im ganzen auf 168 Faeces, die von fiebernden



Typhuskranken, Rekonvaleszenten und Bazillenträgern stammten. Positiv auf dem Koffein-Endofuchsinagar Gaethgens' waren 66 Prozent, auf Drigalskis Lackmusagar nur 37 Prozent und auf Endos Fuchsinagar nur 48 Prozent der Fälle. Die Versuche Gaethgens stellten eine zweifellose Überlegenheit des Koffeinnährbodens gegenüber dem gewöhnlichen Endoschen und dem Drigalskischen Lackmusmilchzuckeragar dar und kamen fast dem Malachitgrün-Vorkulturverfahren in Klingers (18) Versuchen gleich. Auch Bact. paratyphi wuchs gut auf den Gaethgensschen Platten. In Gaethgens Untersuchungen ließen sich zweimal Paratyphusbakterien nachweisen in Fällen, wo einfacher Endo einmal, Conradi-Drigalskiagar zweimal versagt hatte.

Dem vierten von mir nachgeprüften Nährboden, von E. und A. Kindborg (4) angegeben, liegt der Gedanke zugrunde, den Typhusbacillus, nicht wie bisher das Bact. coli, durch eine Farbenreaktion kenntlich zu machen. Als koloristisches Mittel verwendeten sie Säurefuchsin, „Fuchsin S“. Das Bact. typhi vermag Nitrite aus den im Fleischwasseragar reichlich vorhandenen Nitraten zu bilden. Die Nitrite entfärben das „Fuchsin S“, und die Typhuskolonien sollten so als helle Punkte auf dem dunkelroten Nährboden erscheinen. Da nun auch Bact. coli und Proteus Nitrite bilden (20), also auch von diesen Bakterien Entfärbung des Nährbodens zu erwarten war, so setzten E. und A. Kindborg dem Nährboden Milchzucker zu, der bekanntlich von Säurebildnern wie Bact. coli usw. vergoren wird. Die entstandene Säure bildet nach Kindborgs Ansicht aus dem farblos gemachten „Fuchsin S“ einen neuen roten Farbstoff, so daß Colibakterien als rote Kolonien wachsen. Um neben Bact. typhi andere Nitritbildner überhaupt möglichst auszuschließen, verwendeten E. und A. Kindborg ein für Bact. typhi relativ unschädliches, andere Bakterien hemmendes Mittel, nämlich Malachitgrün. Kindborgs entdeckten nun, daß auch Malachitgrün durch Nitrite entfärbt, daß also die Typhuskolonien trotz Malachitgrünzusatz entfärbt wurden, und dabei wurde gleichzeitig auf Begleitbakterien ein hemmender Einfluß ausgeübt. Das von E. und A. Kindborg verwendete Malachitgrün war von Dr. Grübler-Leipzig bezogen und als „Malachitgrün Höchst, Fabrikmarke Ia“ bezeichnet. Kindborgs raten aber bei der Verwendung des Malachitgrüns zu einer gewissen Vorsicht. Eine Grenze der Verdünnung desselben, die Bact. typhi unbeschädigt ließ, andere Keime aber hemmte. fanden sie nicht, und sie schließen sich der Ansicht Lubenaus (21) an, welcher behauptet, das Malachitgrün wäre in den üblichen Verdünnungen kein indifferenter Stoff für Typhusbakterien, und sie schließen sich auch den übereinstimmenden Beobachtungen Neumanns (22), Doeberts (13) und Nowacks (14) an, denen zufolge die einzelnen Typhusstämme ver-

schieden empfindlich sind. Auch die Malachitgrünpräparate schwanken offenbar in ihrer Zusammensetzung, denn Jorus (23) fand in seinen Versuchen ganz andere Werte noch wirksamer Verdünnungen des Malachitgrüns (1:10000) als andere Untersucher. E. u. A. Kindborg raten daher jedem, der ihren Nährboden nachprüfen will, das Malachitgrün in der gewohnten Stärke oder besser noch etwas geringer zuzusetzen. Zu demselben Schluß kommen auch Peabody und Pratt (24) in einer Arbeit über den Wert von Malachitgrünnährböden. In Fällen, wo bei einer ersten Untersuchung keine Typhusbakterien gefunden werden, es sich also um einige wenige geschwächte Typhusbazillenexemplare handeln muß, raten E. u. A. Kindborg das Malachitgrün überhaupt wegzulassen. Ich verwendete aber stets Malachitgrünzusatz, da ich ein eventuelles Variieren der Herstellung des Nährbodens für einen erschwerenden Umstand halte, dem von seiten des Laboratoriumsgehilfen im Großbetriebe wenigstens nicht immer Rechnung getragen werden kann. Die Reaktion des Nährbodens ist nach E. u. A. Kindborgs Erfahrungen von großem Einfluß auf die Wirksamkeit des Malachitgrüns. Nach ihrer Ansicht handelt es sich um eine Alkalinitätsschwelle, die nicht überschritten werden darf. Der Kindborgsche Nährboden wird folgendermaßen hergestellt: Ein neutraler 3prozent. Fleischwasseragar wird zu 200 ccm-Portionen vorrätig gehalten. Zum Gebrauch erhitzt man, überzeugt sich, daß die Reaktion noch neutral ist, und alkalisiert erst jetzt, weil vorher die alkalische Reaktion beim Sterilisieren Einbuße leidet. Eine Trübung des Mediums ist belanglos. Der Alkaleszensgrad wird durch Zusatz von 0·75 prozent. Normalnatronlauge, nicht wie üblich Normalsodalösung, nach Einstellung auf Lackmusneutralität erreicht. Dann setzt man zum verflüssigten Agar 5 Prozent Milchzucker und erhitzt im Wasserbade, bis dieser vollständig gelöst ist. Zum Schluß setzt man das Säurefuchsin, 5 ccm einer gesättigten wässerigen Lösung, zu 100 ccm Agar und das Malachitgrün, 4 ccm einer Lösung 1:120, hinzu und gießt in Drigalskischalen aus. Die Platten sollen dann 24 Stunden in den Brutschrank gestellt werden, wo sich das Kondenswasser verliert. Die Aussaat sollte mittels einer 15 mm langen, 3 mm breiten Schlinge erfolgen, weil der Nährboden für Verreibung mit dem Glasspatel nicht fest genug sei. Zwar fand ich letztere Behauptung bestätigt, verwandte aber trotzdem den gewohnten Spatel in meinen Untersuchungen, den ich leichter als sonst über den Nährboden bei der Aussaat führte, und vermied so das Zerreißen des letzteren. Die Typhuskolonien sollten nach 18- bis 24stündigem Verweilen im Brutschrank als helle Punkte in dunklem Grunde erscheinen, und nach 48 Stunden sollte die Entfärbung noch weiter fortgeschritten sein. E. u. A. Kindborg legten bei ihren Untersuchungen eine Platte an.



Löffler (4), der im Jahre 1903 das Malachitgrün in die Technik der Typhusuntersuchung einführte, arbeitete im Laufe der Jahre bestimmte Methoden aus, die auf den Eigenschaften des Malachitgrüns beruhten (16). Aber alle diese Nährböden stellten noch lange nicht das Ideal eines zum kulturellen Nachweis von Typhusbakterien geeigneten Nährbodens dar. Durch Zusatz verschiedener Farbstoffe versuchte Löffler unter Beibehaltung seines Malachitgrünagars eine leichtere Differenzierung der Typhusbakterienkolonien von den Kolonien anderer Bakterien zu erreichen. Von allen Farbstoffen, die als Zusatz zu dem Malachitgrünagar geprüft wurden, erwiesen sich als am besten geeignet das „Safranin rein", von Dr. Grübler-Leipzig, und kombiniert mit diesem zunächst das Azoblau, Farbstoffe, die sich früher für die Entwicklung der Typhusbakterien in gefärbten Nährsubstraten als besonders geeignet gezeigt hatten. Bei weiteren Versuchen, den Unterschied zwischen Bact. typhi und Bact. coli noch deutlicher zu machen, versagte das Azoblau und wurde durch einen von den Höchster Farbwerken bezogenen Farbstoff. „Reinblau doppelt konzentriert", ein Kalksalz der Diphenylrosanilinsulfosäure, ersetzt. Die Versuche mit dem Reinblau fielen sehr günstig aus, die Typhuskolonien nahmen eine intensiv blaue Farbe an. Die Kombination dieses Farbstoffes mit einem Malachitgrünnährboden hält nun Löffler für sehr günstig, weil auf letzterem durch das Nichtgedeihen zahlloser Colikolonien die Chancen der Entwicklung der Typhuskeime sich wesentlich verbessern sollen. Die praktische Erfahrung, schreibt Löffler, hat ergeben, daß es mit dem malachitgrünhaltigen Agar sehr viel leichter gelingt, die Typhuskeime nachzuweisen als mit solchen Agararten, die ein ungehindertes Wachstum aller Keime gestatten. Als weiteren, die Typhuskeime begünstigenden Zusatz verwendete Löffler sterile Rindergalle. Die Entscheidung darüber, ob dieser Gallenzusatz wirklich wachstumsfördernd auf die Typhusbazillen wirkt oder ob er fortgelassen werden kann, überläßt Löffler noch weiteren auszuführenden Versuchen. Sehr wichtig ist nach Löfflers Angabe eine genaue Befolgung der Vorschrift zur Herstellung des Nährbodens: $2^1/_2$ Pfund Rindfleisch werden zerkleinert, mit 5 Litern Wasser angesetzt, 1 Stunde im Aluminiumkessel gekocht, filtriert, das Filtrat auf 5 Liter aufgefüllt. Diese 5 Liter Bouillon werden mit 150 ^{grm} feinstem 3 prozent. Stangenagar bis zur Lösung des Agars gekocht. Dann wird mit gesättigter Natriumkarbonatlösung unter Tüpfeln auf empfindlichem Lackmuspapier neutralisiert. Es wird so lange Natriumkarbonatlösung zugesetzt, bis blaues Lackmuspapier dunkelviolett erscheint; rotes Lackmuspapier wird alsdann schwach gebläut. Darauf werden noch 25 ^{ccm} Normalsodalösung zugegeben. Nach dem Neutralisieren wird nochmals aufgekocht, und zu der heißen Flüssigkeit werden 50 ^{grm} Nutrose, die in



500 ccm etwa 70° warmen Wassers langsam eingequirlt wurden, hinzugesetzt. Jetzt wird die Gesamtmasse im Aluminiumtopf mehrmals durchgekocht und auf $^1/_2$ Literflaschen aus Jenenser Glas aufgefüllt. Anderes Glas verändert den Alkalinitätsgrad des Agars. In den Flaschen wird der Agar an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Stunden im Dampfstrom gekocht, nach dem Flüssigwerden jedesmal tüchtig durchgeschüttelt, und im Dampfzylinder läßt man ihn erkalten. Es bildet sich ein Bodensatz, über dem ein klarer Agar steht. Der Agar muß einen hellen, gelblichweißen Farbenton haben, er darf beim Kochen nicht braun geworden sein. Ist dies der Fall, so war der Alkalizusatz zu hoch. Zum Gebrauch erfolgt Flüssigmachen des Agars in den Flaschen durch Kochen während 1 Stunde im strömenden Dampf. Zu 100 ccm des klaren, durch einfaches Abgießen gewonnenen flüssigen Agars werden, nachdem er auf 45° abgekühlt ist, hinzugefügt: 3 ccm Galle, 1 ccm 0·2 Prozent Safranin, 3 ccm 1 Prozent Reinblau, 4 bzw. 3 ccm 0·2 Prozent Malachitgrünlösung. Das verwendete Malachitgrün war „Malachitgrün - Chlorzinkdoppelsalz, Kristalle chem. rein“. Nach guter Durchmischung wird in Petrischalen in 3 mm dicker Schicht ausgegossen. Im durchfallenden Lichte sollen die Platten blauviolett aussehen. Ausgesät werden nach Löfflers Vorschrift auf einer Serie zu drei Platten ein Tropfen aus einer Glaskapillare oder zwei Platinösen des mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Stuhles, von Urin 1 Tropfen auf einer Serie zu zwei Platten. Das Bact. typhi soll in Form blau durchscheinender flachpyramidaler Kolonien wachsen, mit unebener Oberfläche, nach mehr als 24 Stunden Bebrütung von deutlichem Metallglanz, während Bact. coli rot oder rötlich im durchfallenden Lichte erscheinen soll. Als Annehmlichkeit hebt Löffler hervor, daß der Agar kurzes Aufkochen im Dampftopf, selbst mehrmaliges Sterilisieren verträgt. Er rät jedoch, den Agar vor der Verwendung immer frisch mit Zusätzen zu versehen, weil sich sonst am Boden des in Platten ausgegossenen Agars kleinste, bei durchfallendem Lichte blau erscheinende Teilchen niederschlagen, eine Beobachtung, die ich nur bestätigen kann.

Bei der Herstellung der Nährböden hielt ich mich möglichst streng an die angegebenen Vorschriften, nur befolgte ich die mehrfach angegebene Vorschrift, durch Fließpapier zu filtrieren, nicht, sondern filtrierte durch Watte. Das Verfahren ist viel schneller als die Filtration durch Fließpapier, und der Agar wird ebenfalls vollständig klar. Alle bei diesen Versuchen verwendeten Farbstoffe waren aus der Fabrik von Dr. Grübler-Leipzig bezogen. Zunächst unternahm ich einige Vorversuche, um zu prüfen, ob die Nährböden richtig hergestellt wären, ob also überhaupt Wachstum darauf stattfände. Zu dem Zwecke stellte ich mir aus Typhus-, Paratyphus- bzw. Colibakterienreinkulturen durch Aufschwemmung je eine



Verdünnung her, derart, daß in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung der betreffenden Verdünnung 100 Keime einer Bakterienart enthalten waren. Von dieser Verdünnung impfte ich auf je eine Conradi-Werbitzki-Gaethgens-Kindborg-Plattenserie, jede zu zwei Platten, je zwei Ösen. Auf einer dritten Plattenserie, ebenfalls zu zwei Platten, säte ich gemischt aus, indem ich je eine Öse der Typhus- bzw. Paratyphusbakterienaufschwemmung und je eine Öse der Coliaufschwemmung auf die Platte brachte. Im letzteren Falle konnte ich also das Wachstum von Typhus- bzw. Paratyphus- und Colibakterien nebeneinander beobachten.

Vom Löfflerschen Nährboden legte ich in derselben Weise Serien (zu drei Platten) an, säte aber, da hierfür kleine Platten verwendet werden, nur je eine Öse jeder Aufschwemmung aus. Da ich mit meinen Versuchen hauptsächlich feststellen wollte, wieweit sich die zu prüfenden Nährböden zur schnellen und sicheren bakteriologischen Diagnostik eigneten, so hielt ich mich auch in den Vorversuchen nicht mit der Keimzahlbestimmung der aus den ausgesäten Keimen erzielten Ernte auf, sondern begnügte mich damit zu konstatieren, ob das Wachstum ein reichliches oder spärliches und charakteristisches war. Die Vorversuche ergaben, daß auf keiner der Agarsorten eine wesentliche Hemmung der Typhusbakterien eintrat, nur auf den Gaethgensschen Platten wurde das Wachstum stark verlangsamt, und ferner ergab sich, daß die Typhusbakterien im allgemeinen in der oben angegebenen charakteristischen Weise wuchsen; nur fand ich, daß auf dem Conradischen Nährboden die Typhuskolonien keine körnige Struktur zeigten, und auf dem Conradischen sowohl wie auf dem Werbitzkischen Nährboden die Colibakterien entgegen meinen Erwartungen recht gut wuchsen. Auf dem Gaethgensschen Nährboden war die Wachstumsverlangsamung der Typhuskolonien so außerordentlich, daß nach 30stündigem Verweilen der Platten im Brutschrank bei 37° die Kolonien erst als ganz feine, zarte Pünktchen von der Größe einer Stecknadelspitze erschienen. Die Hemmung des Bact. coli war allerdings eine vollständige. Erst nach 36 Stunden waren die Typhuskolonien von einiger Größe, so daß ein Weiterverarbeiten zur sicheren Diagnostik möglich war. Auf Kindborgs Säurefuchsinagar wuchsen die Typhuskolonien genau in der angegebenen Weise, d. h. als Kolonien mit heller Umgebung im dunklen Nährboden. Die Farbenreaktion trat aber nur ein, wenn der Nährboden in möglichst dünner Schicht ausgegossen wurde, worauf ich denn in den Versuchen auch immer achtete. Bact. coli wuchs in den Vorversuchen fast gar nicht. Auf dem Löfflerschen Nährboden glaubte ich ein besseres Wachstum bei Zusatz von Galle konstatieren zu können. Die Typhuskolonien schienen mir heller, durchsichtiger und größer, so daß ich bei den Versuchen mit echten Typhusdejekten einen Gallenzusatz verwendete.



Zusammenstellung.

Fortl. Nr.	Klinische Angaben	Faeces	Urin	Krank	Bazillen-träger	Conradi	Werbitzki	Gaethgens	Kindborg	Löffler	Endo
1		„			„	—	—	—	—	—	—
2		„			„	—	—	+	—	—	—
3		„			„	—	—	+	+	—	—
4		„			„	—	—	—	—	—	—
5		„			„	+	+	—	—	+	+
6		„			„	+	+	—	—	—	+
7	Typhusverdacht	„		„		—	—	—	—	—	—
8		„			„	—	—	—	—	—	—
9	Typhusverdacht, seit 14 Tagen Fieber	„		„		—	—	—	—	—	—
10		„			„	—	—	—	—	—	—
11		„			„	—	—	—	—	—	—
12	Typhusverdacht	„		„		—	—	—	—	—	—
13		„			„	+	+	—	—	+	+
14		„			„	+	+	+	—	—	+
15		„			„	—	+	—	—	+	+
16		„			„	+	+	+	+	+	—
17	„	„		„		—	—	—	+	—	+
18	„	„		„		+	—	—	+	—	—
19	Typhusverd., Durchfall, Fieber	„		„		—	—	—	—	—	—
20	„	„		„		—	—	—	—	—	—
21	„	„		„		+	—	+	—	+	—
22	„	„		„		—	—	—	—	—	—
23	„	„		„		—	—	—	—	—	—
24	Typhusverdacht, Erbsbreistühle, Ficker pos.	„		„		—	—	—	—	+	—
25	„	„		„		—	—	+	—	—	—
26	14 Tage krank, Mattigkeit, Milzschwellg., Roseolen, kein Fieber	„		„		+	—	—	+	—	—
27	Typhusverdacht, 14 Tage krank	„		„		—	—	—	—	—	—
28	10 Tage krank, ansteig. Fieber, Milzschwellg., keine Durchfälle	„		„		—	—	—	—	+	—
29	Typhusverd., seit 3 Woch. krank		„	„		—	—	—	+	+	+
30	Typhusverdacht. Widal positiv		„	„		—	—	—	—	—	—
31	Typhusverdacht	„		„		—	+	+	+	+	+
32	„		„	„		—	+	+	—	+	+
33	„ seit 14 Tagen krank	„		„		—	—	—	—	—	—
34	Typhusverdacht	„		„		—	—	—	—	—	—
35	„	„		„		—	—	—	—	—	—
36	Früher Paratyphus	„		„		—	—	—	—	—	—
37	„	„		„		—	—	—	—	—	—
38	„	„		„		—	+	—	—	—	—[1]

[1] Paratyphus +.

(Fortsetzung.)

Fortl. Nr.	Klinische Angaben	Faeces	Urin	Krank	Bazillenträger	Conradi	Werbitzki	Gaethgens	Kindborg	Löffler	Endo
39	Seit $4^1/_2$ Wochen krank, letzte Untersuchung T.-B. pos.	"		"		—	—	—	—	—	—
40	Seit 5 Wochen krank, letzte Untersuchung T.-B. pos.	"		"		—	—	—	—	—	—
41	"	"		"		—	—	—	—	—	—
42	Typhusverd., seit 9 Tagen krank		"	"		—	—	—	—	—	—
43	Pat. hat Yoghurtkur angefangen	"			"	+	—	—	—	—	+
44		"			"	+	—	+	—	+	+
45	Typhusverdacht	"		"		+	+	+	+	—	+
46	Seit 9 Wochen Yoghurtkur	"			"	—	—	+	+	—	+
47	Klinisch Typhus	"		"		+	+	+	+	+	+
48	Typhusverdacht	"		"		—	—	—	—	—	—
49	"		"	"		—	—	—	—	—	—
50		"			"	+	+	+	+	+	+
51		"			"	+	—	+	+	+	+
52		"			"	+	—	+	+	—	+
53		"			"	+	—	+	+	—	+
54	Typhusverdacht	"		"		—	—	—	—	—	—
55	"	"		"		—	—	—	—	—	—
56	"	"		"		—	—	—	—	—	—
57	"	"			"	—	—	—	—	—	—
58	Klinisch Typhus	"		"		+	—	—	—	—	+
59		"			"	—	—	+	+	+	+
60	Typhusverdacht	"		"		+	+	+	+	+	+
61	"	"		"		—	—	—	—	—	—
62	Seit 9 Wochen Yoghurtkur	"			"	+	+	—	+	+	+
63	Typhusverdacht	"		"		—	—	—	—	—	—
64	Klinisch Typhus	"		"		—	—	—	—	—	—
65	Typhusverdacht	"		"		—	—	—	—	—	—
66	"	"		"		—	—	—	—	—	—
67	Klinisch Typhus, seit 5 Woch. krank, vor 3 Tagen pos.	"		"		—	—	—	—	—	—
68	Klinisch Typhus, 8 Tage krank	"		"		—	—	+	—	+	+
69	8 Tage krank		"	"		—	—	—	—	—	—
70	Klinisch Typhus, 8 Tage krank	"		"		—	—	—	+	—	—
71	Klinisch Typhus		"	"		—	—	—	—	—	—
72	"	"		"		—	—	—	—	—	—
73	"		"	"		—	—	—	—	—	—
74	5 Tage krank, Durchfälle, Schüttelfrost, Fieber	"		"		—	—	—	+	—	—
75	Urin von Nr. 74		"	"		—	—	—	—	—	—
76	Durchfälle, Ileocoecalgurren, Milzschwellung, Roseolen, hohes Fieber	"		"		+	—	+	—	—	—



(Fortsetzung.)

Fortl. Nr.	Klinische Angaben	Faeces	Urin	Krank	Bazillen-träger	Conradi	Werbitzki	Gaethgens	Kindborg	Löffler	Endo
77	Typhusverdacht	„		„		−	−	−	−	−	−
78	Klinisch Typhus	„		„		−	−	−	+	−	−
79	Typhusverdacht	„				−	−	−	−	−	−
80	„	„				−	−	−	−	−	−
81	Typhusverdacht, 8 Tage krank	„		„		−	−	+	+	−	+
82	„	„		„		−	−	−	−	−	−
83	Urin von Fall 82		„	„		−	−	−	−	−	−
84	Fieber, Benommenheit, Milzschwellung		„	„		−	−	+	+	−	+
85		„			„	+	−	−	+	−	+
86	Klinisch Typhus, Widal pos.	„		„		−	−	−	+	−	+
87	8 Tage krank, Magendarmkat.	„		„		−	−	−	−	−	+[1]
88	Seit 10 Tagen hochfieberh. erkrankt, mit 3 Familiengliedern gleichzeitig	„		„		+	−	−	−	−	+[1]
89	Seit 6 Tagen krank, klin. Typhus	„		„		+	+	+	−	+	+
90	8 Tage krank, Kopfschmerz, Müdigkeit, hohes Fieber, angeblich Vergiftung	„		„		+	+	−	−	−	−[1]
91	Hohes Fieber, Milzvergrößerung, Durchfall, Roseolen	„		„		−	−	−	−	−	−
92	Typhusverdacht	„		„		+	−	−	−	−	−
93	Klinisch Typhus	„		„		−	−	−	−	−	−
94	„	„		„		−	−	−	−	−	−
95	Klin. Typhus, letzte Unters. Typhusbazillen pos., Widal pos.	„		„		−	−	−	−	−	−
96	Klin. Typhus, 14 Tage krank	„		„		−	−	−	−	+	−
97	Typhusverdacht	„		„		−	−	−	−	−	−
98	Klinisch Typhus, 8 Tage mit Fieber erkrankt	„		„		−	−	−	−	−	−
99	Typhusverdacht, hohes Fieber, Diarrhöen	„		„		−	−	−	−	−	−
100	Urin von Fall 99		„	„		−	−	−	−	−	−
101	Vor 8 Tagen Paratyphusbaz. positiv, klin. Paratyphus	„		„		−	−	−	−	−	−
102	Urin von Fall 101		„	„		−	−	−	−	−	−
103	Durchfälle, Fieber, Milzschwellung, klinisch Paratyphus	„		„		−	−	−	−	−	−
104	Urin von Fall 103		„	„		−	−	−	−	−	−
105	14 Tage krank, Kopfschmerz, hohes Fieber, Durchfall, Milzschwellung	„		„		−	−	−	−	−	−
106	Urin von Fall 105		„	„		−	−	−	−	−	−

[1] Paratyphus +.

(Schluß.)

Fortl. Nr.	Klinische Angaben	Faeces	Urin	Krank	Bazillen-träger	Conradi	Werbitzki	Gaethgens	Kindborg	Löffler	Endo
107	Typhusverdacht	„		„		—	—	—	—	—	—
108	Typhus- oder Paratyphusverdacht, Roseolen, Milztumor, Diazo positiv, 12 Tage krank	„		„		—	+	+	+	—	+
109	Urin von Fall 108		„	„		+	—	—	+	—	+
110	4 Wochen krank, Durchfälle, Darmblutungen, Milztumor	„		„		—	—	—	—	—	—
111	Durchfälle, Roseolen, Milzschwellung, 14 Tage krank	„		„		—	—	—	+	—	+
112	Klin. Typhus, 12 Tage krank, hohes Fieber, Milzschwellung, Roseolen	„		„		—	—	—	+	—	—
113	Urin von Fall 112		„	„		—	—	—	—	—	—
114	Klin. Typhusverdacht, 8 bis 10 Tage krank, Fieber, mit mehreren in der Prov.-Heilanstalt erkrankt	„		„		—	—	—	—	—	—
115	Urin von Fall 114		„	„		—	—	—	—	—	—

Nach Erledigung der Vorversuche ging ich zu den Untersuchungen an echtem Typhusmaterial über, die sich auf vorstehende 115 Fälle erstreckten. Nach der Herkunft des Materials verteilen sich diese Untersuchungen folgendermaßen:

	Faeces	Urin
Kranke	73	18
Bazillenträger	24	—

Unter dem beim hiesigen Institut täglich eingesandten, auf Typhusbazillen zu untersuchenden Material wählte ich möglichst solches aus, dem auf Typhuserkrankung hinweisende klinische Angaben beigefügt waren.

Bei den Resultaten berücksichtigte ich nicht das quantitative Wachstum der Typhusbazillen, sondern notierte, ob positiver oder negativer Befund vorlag. Von diesen 115 Untersuchungen waren:

1. Positiv überhaupt 51 Fälle, d. s. 44·4 Proz., negativ 64, d. s. 56·6 Proz.
2. Faeces 47 mal positiv, d. s. 48·0 Proz., 50 mal negativ, d. s. 52·0 Proz.
   Urin 4 „ „ „ 22·0 „ , 14 „ „ „ 78·0 „ .
3. Typhusbazillenbefund 47 mal positiv, Paratyphusbazillen 4 mal positiv.
   „ 60 „ negativ, „ 4 „ negativ.



4. Von 73 Faeces, von Kranken stammend, 29 positiv,
„ 24 „ , „ Bazillenträgern „ , 18 „ ,
„ 18 Urinen, „ Kranken „ , 4 „ .

Entsprechend den einzelnen Nährböden verteilt sich das Resultat folgendermaßen:

	positiv	negativ
Auf dem Conradischen Agar waren	26 = 22·6 Proz.,	89 = 77·4 Proz.
„ „ Werbitzkischen „ „	17 = 14·7 „ ,	98 = 85·3 „
„ „ Gaethgensschen „ „	24 = 20·9 „ ,	91 = 79·1 „
„ „ Kindborgschen „ „	28 = 24·3 „ ,	87 = 75·7 „
„ „ Löfflerschen „ „	20 = 17·4 „ ,	95 = 82·6 „
„ „ Endoschen „ „	33 = 28·6 „ ,	82 = 71·4 „

In den Fällen, wo die übrigen Nährböden versagten, war der

Conradi-Agar . .	1 mal	positiv.
Werbitzki- „ . .	1 „	„
Gaethgens- „ . .	2 „	„
Kindborg- „ . .	4 „	„
Löffler- „ . .	1 „	„
Endo- „ . .	1 „	„

Es versagten in den Untersuchungen bei Fällen, die mit einem oder mehreren der Nährböden positiv waren, der

Conradi-Agar.	24 mal.
Werbitzki- „	31 „
Gaethgens- „	19 „
Kindborg- „	23 „
Löffler- „	30 „
Endo- „	17 „

Das Wachstum der Bakterienkolonien war, wie ich schon bei der Schilderung der Vorversuche kurz erwähnte, bis auf das Fehlen der körnigen Struktur der Typhuskolonien auf dem Conradiagar im allgemeinen so, wie es von den Autoren angegeben wird. Wie schon in den Vorversuchen, zeigte sich auch in den Untersuchungen mit echtem Typhusmaterial, daß auf dem Conradischen und Werbitzkischen Agar reichlich Bact. coli gedieh. Auf ersterem Nährboden erwies sich die Unterscheidung zwischen Bact. typhi und Bact. coli besonders bei etwa 18 bis 20stündiger Bebrütung als äußerst schwierig, ja fast unmöglich. Die Kolonien der Typhus- und Colibakterien waren hell, durchsichtig, von Stecknadelkopfgröße und voneinander nicht zu unterscheiden. Nur in ganz vereinzelten Fällen waren nach dieser Bebrütungsdauer die Typhuskolonien größer als



die des Bact. coli und von diesen differenzierbar. Es zeigte sich bald, daß die Conradische Platte ein längeres Verweilen, etwa 30 bis 36 Stunden, im Brutschrank bei 37° nötig hatte, ehe die Differenzierung sich ermöglichen ließ.

Nach dieser Zeit erschienen in den Untersuchungen mit echten Typhusdejekten wie in den Vorversuchen die Typhuskolonien als große, zuweilen riesenhafte, helle, etwas durchsichtige Kolonien, die rundlich, flach, in der Mitte dicker als am Rande waren und sich gut unterscheiden ließen von den dann allerdings ebenfalls beträchtlich größer gewordenen, aber vollständig undurchsichtigen, metallisch glänzenden Kolonien des Bact. coli. Die körnige Struktur der Typhuskolonien, auf die von Conradi und anderen Untersuchern großer Wert gelegt wird, da sie das Fehlen eines Farbenunterschiedes zu ersetzen imstande wäre, habe ich, — allerdings bei längerer Bebrütungsdauer, gern entbehren können. Zuweilen schwemmte ich die Conradischen Platten nach dem Vorgehen von Gaethgens und Brückner (25) schon nach 18 bis 20stündiger Bebrütungsdauer ab und säte von der Abschwemmung auf Endoplatten aus. Gaethgens und Brückner hatten mit dieser Modifikation des Verfahrens häufig noch ein positives Resultat, wenn die Originalplatte negativ gewesen war. Ihr Gesamtresultat betrug 41 Prozent positive Fälle auf der Conradischen Platte ohne Abschwemmung und stieg bei Abschwemmung auf 59 Prozent. Bact. coli zeigte in ihren Versuchen ein wechselndes Verhalten. Ich muß bezüglich der Abschwemmungsmethode des Conradiagars ebenfalls günstig berichten; denn von 50 Abschwemmungen 18 bis 20 Stunden bebrüteter Platten waren 10 (20 Prozent) positiv. Ich glaube aber, daß die abgeschwemmten Platten bei längerem Verweilen im Brutschrank ebenfalls positiv geworden wären, weil dann die vorher übersehenen Typhuskolonien genügend charakteristisch geworden nnd erkannt worden wären. Letzterem Verfahren möchte ich daher vor dem umständlichen und etwas kostspieligeren Abschwemmungsverfahren mehr das Wort reden, zumal kein Zeitgewinn bei der Abschwemmung erlangt wird. Zuweilen beobachtete ich auf der Conradischen Platte eine ausgesprochene Hemmung der Colikeime, aber eben keineswegs immer, und der hier schon erwähnten Ansicht von der verschiedenen Resistenzfähigkeit der Keime gegen Grünstoffe (12, 13, 14, 22) kann ich mich nach diesen Versuchen an echtem Untersuchungsmaterial nur anschließen. Bact. paratyphi wuchs in meinen Untersuchungen wie Bact. typhi, nur noch üppiger und war daher leicht von Bact. coli zu unterscheiden. Unter 8 auf Bact. paratyphi zu untersuchenden Dejekten waren auf Conradis Agar 2 positiv. Die von mir erzielten 22·6 Prozent positiven Fälle sind ein nur etwa halb so günstiges Resultat wie das von Kathe und Blasius (26), die bei ihren



auf 53 echte Typhusdejekte sich erstreckenden Untersuchungen 45 Prozent positive Fälle erzielten. Kathe und Blasius konnten ebenfalls keine vollständige Hemmung des Bact. coli konstatieren. Noch weniger stimmen meine Resultate mit denen Kypke-Burchardis (27) überein, der besonders die quantitativen Verhältnisse berücksichtigte, aber keine natürlichen Typhusstühle, sondern Reinkulturen in seinen Versuchen verwendete. Er erzielte auf einer Conradischen Platte mit gemischter Aussaat 63 Prozent Ernte an Typhusbazillen und nur 7 Prozent Ernte an Colibakterien. Demgemäß stimmt er der Behauptung Conradis von der starken Wachstumsbeeinträchtigung des Bact. coli auf Conradiagar durchaus zu. In weiterem Gegensatz zu meinen Beobachtungen fand Kypke-Burchardi, daß die Kolonien des Bact. typhi sich auf diesem Nährboden nach 18 bis 20stündiger Bebrütung viel zarter und feiner ausnehmen als auf Drigalski- oder gewöhnlichem Agar. Wie ich schon oben schrieb, waren die Typhuskolonien um diese Zeit etwa von Stecknadelkopfgröße. Nur vom Bact. paratyphi erwähnt Kypke-Burchardi, daß dieses üppig wuchere. Wie von Kypke-Burchardi so wird auch vom Gelsenkirchener Institut im Jahresbericht von 1908 (28) die mangelhafte Differenzierung der Typhuskolonien auf Conradischem Agar auf Grund schon damals mit diesem Nährboden ausgeführter Versuche als ungünstiger Umstand hervorgehoben. — Gleichfalls meinem Resultate auf Conradis Agar überlegen ist das Megeles (29), der Faecesproben von Bazillenträgern untersuchte und dabei auf der Conradischen Platte 66·6 Prozent positive Resultate erzielte. Grimm (30), der 25 Stuhlproben von Kranken und Bazillenträgern untersuchte, erzielte dabei eine Ernte von 56 Prozent positiven Fällen. Vom Bact. coli schreibt er, daß dieses kein durchgehend gleichsinniges Verhalten zeige, d. h. weder regelmäßig Hemmung noch regelmäßig Wachstum des Bact. coli auf dem Conradiagar stattfinde. Dieser Ansicht über das Wachstum des Bact. coli auf diesem Nährboden möchte ich nach meinen Untersuchungen am meisten beistimmen. Auch Werbitzki (31) äußert sich in diesem Sinne, wenn er schreibt, daß das Bact. coli auf Conradis Brillantgrünagar doch noch in nicht unbeträchtlichen Mengen wächst. — Wesentlich anders als die bisher geschilderten Erfolge der verschiedenen Untersucher sind die Schumachers (32) mit dem Conradischen Agar, der auch Stühle der Praxis untersuchte und dabei 10·8 Prozent positive fand. Schumacher fand ebenfalls, daß keineswegs Bact. coli völlig gehemmt werde, dagegen Proteus- und Alkaligenesarten sogar noch üppiger wuchsen als Bact. typhi und Bact. paratyphi, was auch von Kypke-Burchardi schon hervorgehoben wird. Ich habe nur einmal Bact. faecal. alcaligen. in meinen Untersuchungen beobachten können. Zu Schröders (33) Ansicht, daß der Conradische Brillantgrünagar wie jeder andere Agar das Wachstum der



Typhusbakterien hemmt, möchte ich keine Stellung nehmen, da ich das quantitative Wachstum weniger berücksichtigte. Schröder ließ, da 35 mittels Vorkultur auf Conradis Agar untersuchte echte Typhusfaeces negativ waren, diese Methode fallen. — Kurz möchte ich noch die Resultate einiger anderer Nachprüfer des Conradischen Agars streifen. Fischer (34), der 100 sicher Typhusbazillen enthaltende Faecesproben untersuchte, erzielte mit Conradis Agar 48 Prozent, dagegen mit Endo 63 Prozent und mit dem Lentz-Tietz-Verfahren 76 Prozent positive Resultate. Prigge (35) hatte ein besseres Resultat, hebt aber das Fehlen eines Farbenunterschiedes zwischen Typhus- und anderen Kolonien als erschwerend hervor. Rimpau (36) erzielte in einzelnen Fällen allein mit Conradis Agar positive Resultate, in anderen Fällen dagegen versagte er. Auf Grund meiner Untersuchungen glaube ich den Conradiagar für einen in der bakteriologischen Typhusdiagnostik gut brauchbaren Agar halten zu müssen. Seine Herstellung ist nicht zu schwierig, sein Preis nicht zu teuer, die Diagnostik der Typhuskolonien nach den oben genannten Merkmalen verhältnismäßig leicht. Die Anlegung einer großen Platte, mit 2 bis 3 Ösen verdünnten Stuhles beimpft, fand ich genügend; nur anfangs verwendete ich zwei Platten. Mit dem Endoschen Nährboden, glaube ich, kann der Conradische aber doch nicht konkurrieren, denn bei letzterem ist längere Zeit zur Stellung der Diagnose nötig, und auf dem Endoagar haben die Typhuskolonien infolge ihres Farbenunterschiedes von den Kolonien des Bact. coli doch mehr Charakteristisches an sich. Die Zahl der positiven Fälle auf Endoschem Agar war in meinen Untersuchungen um 7 größer, als die auf Conradis.

Mit dem Werbitzkischen Nährboden, von dem ich anfangs zwei, später eine große Platte anlegte, erzielte ich 17 mal ein positives Resultat. d. i. ein um 10 geringeres als das mit Endos Agar erzielte. Bact. paratyphi war bei den 8 Paratyphusuntersuchungen zweimal positiv auf diesem Agar. Als Aussaatmenge fand ich, wie bei Conradis Agar, 2 bis 3 Platinösen für eine große Platte genügend. Charakteristische Merkmale der Typhuskolonien, auf deren Mangel schon Werbitzki hinweist, vermochte auch ich nicht zu entdecken. Die Kolonien des Bact. typhi waren nach 18 Stunden etwa von Stecknadelkopfgröße. Die Kolonien des Bact. coli. die in den Vorversuchen sowohl wie in den Versuchen mit echten Faeces reichlich wuchsen, waren um diese Zeit etwa von derselben Größe wie die des Bact. typhi, zuweilen etwas größer, aber lange nicht so hell und durchsichtig wie diese, vielmehr war der Farbenton etwas milchig trübe. Durch diesen Farbenunterschied gelang es mir daher in der Mehrzahl der Fälle, die Typhusbakterienkolonien direkt auf der Originalplatte zu erkennen, wenn auch die Erkennung zuweilen schwierig und infolge vieler



anzustechender, verdächtiger Kolonien etwas mühselig war. Leider fehlte dieser Farbenunterschied zwischen Typhus- und Colikolonien zuweilen ganz, so daß ich in einer großen Anzahl von Fällen nach Werbitzkis Vorschlag abschwemmte und auf Endosche Platten aussäte. Von 53 abgeschwemmten Platten waren 6 positiv. Das von mir mit Werbitzkiagar erzielte Resultat steht im Gegensatz zu dem von Gaethgens und Brückner (25), die in 100 Untersuchungen mit Werbitzkiagar 53 Prozent, mit Endoagar nur 56 Prozent positive Resultate erzielten. Trotzdem geht ihr Urteil dahin, daß dem Werbitzkiagar nur geringe Bedeutung zukommt, da die Dauer der Untersuchung infolge der Abschwemmung eine sehr lange und die colihemmende Wirkung eine geringe wäre. Schröder (33) dagegen, der Versuche mit 334 echten Typhusfaeces ausführte, schreibt, daß Bact. coli fast gar nicht auf Werbitzkiagar wächst, Typhusbakterien würden allerdings nicht unbeträchtlich gehindert. In diesen Untersuchungen waren positiv durch direktes Endoverfahren 21 = 6·61 Prozent und durch Endo-Chinagrünverfahren Werbitzkis 47 = 11·07 Prozent. Trotzdem ich mit dem Werbitzkischen Agar kein allzu ungünstiges Resultat erzielte (14·7 Prozent), glaube ich doch, daß seiner Einführung in die Praxis Bedenken entgegenstehen. Die Erkennung auf den Originalplatten ist schwierig, zuweilen unmöglich. Das umständliche Abschwemmungsverfahren förderte in meinen Untersuchungen nur wenig positive Resultate. Ein Bedürfnis nach einem neuen Vorkulturverfahren besteht auch wohl nur wenig, da sich das Lentz-Tietz-Verfahren recht gut bewährt hat. Solange es nicht gelingt, den Werbitzkischen Nährboden dahin abzuändern, daß eine direkte Erkennung der Typhuskolonien auf den Originalplatten in jedem Falle möglich ist, kann dieser Nährboden kaum Anspruch auf Verwendung in der bakteriologischen Typhusdiagnostik machen.

Während auf Conradischem und Werbitzkischem Agar Bact. coli recht reichlich gedieh, wurde auf dem Gaethgensschen Agar in allen Fällen eine vollständige Hemmung desselben erreicht. Dieser Umstand gestattet eine große Menge des Untersuchungsmateriales auszusäen. Ich verwendete meist 0·4 bis 0·5 ccm verdünnten Stuhles als Aussaatmenge. Das Wachstum der Typhuskolonien gestaltete sich so, wie ich bei der Schilderung der Vorversuche kurz erwähnte. Die Verlangsamung des Wachstums war eine derartige, daß nach 30 stündigem Verweilen der Platten im Brutschrank bei 37° die Kolonien des Bact. typhi die Größe einer Stecknadelspitze hatten, so daß die Diagnosenstellung keinesfalls möglich war. Erst in den nächsten 8 bis 10 Stunden wuchsen die Typhuskolonien rascher, so daß sie nach 38 stündiger Bebrütung etwa von der Größe eines Stecknadelkopfes waren. Die Kolonien hatten, wie der Nährboden selber einen schwach rosaroten Farbenton, waren fast undurchsichtig und am Rande

gefiedert. Die Angaben von Gaethgens und Brückner (25), daß die Typhusbakterien zu Fäden auswachsen und die Agglutination das Bild wirr verschlungener Fäden bietet, muß ich bestätigen. Das Bild dieser Agglutination war charakteristisch genug, um die betreffende angestochene Kolonie als Typhuskolonie zu erkennen. In allen Fällen von Paratyphus versagte dieser Nährboden leider. Von Begleitbakterien wuchsen auf den Gaethgensschen Platten nur noch Strepto- und Staphylokokkenarten, die aber nach 38 Stunden noch so klein waren, daß eine Verwechselung mit den um diese Zeit ausgewachsenen und charakteristischen Typhuskolonien nicht möglich war. Gaethgens und Brückner (25) erzielten mit diesem Nährboden 58 Prozent, mit dem einfachen Endoagar nur 50 Prozent positive Resultate. Um dieselbe Differenz, nämlich 8 Prozent, war in meinen Untersuchungen der Gaethgenssche Agar dem Endoschen an positiven Resultaten unterlegen. Die Isolierung der Typhuskolonien infolge der vollkommenen Hemmung der Begleitbakterien war auf diesem Agar so gut, daß die Stellung der Diagnose sehr leicht war. Die Wachstumsverlangsamung der Typhuskolonien aber und damit die Verzögerung der Diagnose sowie die numerische Unterlegenheit der positiven Resultate dieses Nährbodens gegenüber den auf Endos Agar erzielten lassen den Gaethgensschen Agar dem Endoschen nicht gleichwertig erscheinen; trotzdem halte ich seine Verwendung in der Typhusuntersuchung der Untersuchungsämter wohl für möglich.

Der Kindborgsche Agar lieferte das günstigste Resultat der von mir geprüften neueren Nährböden und wurde nur von Endos Agar übertroffen. Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, ergaben sich 24·3 Prozent positive Resultate auf Kindborgs Agar. Die Aufhellung des Nährbodens in der Umgebung der Typhuskolonien war zuweilen stärker oder schwächer, aber immer erkennbar, nur in wenigen Fällen war sie undeutlich oder blieb aus. Eine Hemmung des Bact. coli fand aber keineswegs in dem Maße statt, wie ich es nach Kindborgs Schilderung erwartete, und wie ich es bei den Vorversuchen beobachtet hatte. Vielmehr war das Wachstum zuweilen so dicht, daß etwaige Typhuskolonien infolge der durch viele Colikolonien bedingten Säurebildung ihre Farbenreaktion nicht entwickeln konnten. Ich rate daher, bei Nachprüfung des Kindborgschen Agars eine bis drei große Platten zu verwenden. Als Aussaatmenge verwendete ich 3 bis 5 Platinösen verdünnten Stuhles. Auf der zweiten oder dritten Platte waren die Typhuskolonien dann stets genügend isoliert, so daß die erwartete Farbenreaktion eintrat. Ein Übersehen etwaiger Typhuskolonien war auf diesem Agar unmöglich. Kathe und Blasius (26), die übrigens nur eine große und drei kleine Platten bei der Prüfung dieses Nährbodens verwendeten, hatten nur 6 Prozent positive Erfolge mit



dem Kindborgschen Agar. Sie führten dieses ungünstige Resultat auf das verwendete Malachitgrünpräparat zurück, das sich ihnen auch beim Lentz-Tietz-Verfahren nicht bewährte. Im allgemeinen beobachteten sie eine starke Wachstumshemmung auf diesem Agar. Diese Beobachtung machte ich zwar auch, und es dürfte sich empfehlen, das zur Verwendung kommende Malachitgrünpräparat auf seine Brauchbarkeit hin zu prüfen. So konnte ich einmal einen Agar nicht gebrauchen, bei dem ich ein neu bezogenes Malachitgrünpräparat verwendete, das aber ebenfalls als „Malachitgrün Höchst, Fabrikmarke I a" von Dr. Grübler-Leipzig bezogen war. Auf diesem Agar war überhaupt kein Wachstum zu erzielen. Erst als ich ein anderes Malachitgrünpräparat verwendete, das aber gleichfalls unter demselben Namen von derselben Firma bezogen war, erzielte ich wieder Wachstum. Vielleicht sind die Malachitgrünpräparate in ihrer chemischen Zusammensetzung doch noch schwankend und besitzen daher zuweilen schädigenden Einfluß auf die Bakterien. Mehrere Male beobachtete ich aber auch Kolonien auf Kindborgs Agar, die die für Typhuskolonien auf diesem Nährboden charakteristische Farbenreaktion zeigten, und die sich dann bei weiterer Identifizierung nicht als Typhuskolonien erwiesen. Mit Paratyphusbakterien, allerdings bei Versuchen mit Reinkultur, hatten Gaethgens und Brückner (25) so gute Erfolge, daß sie deshalb Kindborgs Agar einen Elektivnährboden für diese Bakterienart nannten. Ich kann diesem Urteil nicht zustimmen, denn von den 8 Paratyphusfällen in meinen Untersuchungen versagte der Kindborgsche Agar in 6 Fällen. Grimms (30) Urteil über den Kindborgschen Agar ist kein günstiges. Grimm sagt, die von den Autoren geforderte Farbenreaktion trete nur ein bei Stühlen, die zahlreiche Typhuskeime enthielten, bei Übersäuerung des Nährbodens durch Begleitbakterien aber trete die von Kindborgs Agar erwartete biologische Funktion der Typhusbazillen, Nitritbildung und dadurch Entfärbung des Agars, nicht ein. Diese Möglichkeit suchte ich eben durch Anlegung mehrerer großer Platten zu umgehen. Grimm (30) benutzte nur Faeces von Fällen, die durch klinische Symptome eine gewisse Garantie für die Auffindung von Typhusbakterien boten. Er erzielte 6 positive Fälle, d. h. 24 Prozent in seinen Untersuchungen. Unter den 28 positiven Fällen (24 Prozent) in meinen Untersuchungen war Kindborgs Agar viermal positiv in Fällen, in denen alle anderen Nährböden versagten. Die Herstellung dieses Agars ist einfach, der Preis mäßig. Auch bei Verwendung dreier großer Platten würden sich die Kosten der Typhusuntersuchung eines Untersuchungsamtes nicht zu teuer stellen. Ein Umstand aber, der sich der Einführung des Kindborgschen Agars in den Großbetrieb einer bakteriologischen Untersuchungsanstalt entgegenstellen dürfte, auf den auch Grimm schon hinweist, ist die außerordent-



lich rasche Ermüdung des Auges des Untersuchenden durch den intensiv roten Farbenton des Agars. Die Augen schmerzten geradezu bei längerem Hinsehen auf diesen Nährboden, und der Untersucher in einem Untersuchungsamte, der täglich Hunderte von Platten durchzusehen hat, könnte wohl schwerlich mit diesem Nährboden dauernd arbeiten.

Der letzte der von mir nachgeprüften neueren Nährböden, Löfflers Reinblauagar, war derjenige, der wie Gaethgens' Agar gute Hemmung der Begleitbakterien zeigte. Ich legte immer eine Plattenserie zu drei Platten von einem Agar an, dem ich pro 100 ccm Agar 4 ccm einer 0·2 prozentigen Malachitgrünlösung zugesetzt hatte. Löffler empfahl, eine weitere Serie anzulegen von einer Agarsorte, der pro 100 ccm Agar nur 3 ccm der 0·2 prozentigen Malachitgrünlösung zugesetzt waren. Die Anlegung dieser zwei Serien verschiedener Farbstoffkonzentration sollte offenbar, wie auch Schröder (33) schreibt, dem schwankenden Keimgehalt der Faeces Rechnung tragen. Um den bei meinen Versuchen etwas ausgedehnten Materialverbrauch nicht noch zu vergrößern, ließ ich diese zweite Serie fort. Eine Verschlechterung meiner Resultate befürchtete ich nicht, denn Schröder (33) war in seinen Untersuchungen der Nachweis der Typhuskolonien auf jeder der beiden Reinblauserien mit verschiedener Farbstoffkonzentration gelungen. Ich fand in meinen Untersuchungen den Wuchs der Typhuskolonien nicht ganz so, wie es Löffler beschreibt. Sie waren flach, pyramidal, aber keineswegs immer tiefblau, vielmehr hellblau oder hell und durchsichtig. Einen Stahlglanz der Typhuskolonien konnte ich nicht konstatieren. Die Kolonien des Bact. coli hatten wie die ganze Platte nach 18 bis 24 stündiger Bebrütung einen schwach rötlichen Farbenton angenommen, und da die Colibakterien so wenig wuchsen, so waren die Typhuskolonien genügend isoliert und ihre Erkennung nicht schwer. Der Zahl nach lieferte Löfflers Agar ein viel geringeres Resultat (17·4 Prozent) als Endos (28·6 Prozent), während Schröder in seinen Untersuchungen mit ersterem 19 Prozent, mit letzterem nur 16·6 Prozent positive Resultate erzielte. Bact. paratyphi war auf Löfflers Agar zweimal positiv in meinen Untersuchungen. Eine Beeinträchtigung der Agglutinierbarkeit der Typhusbakterien, von der Schröder (33) schreibt, konnte ich nicht konstatieren. Erwähnen möchte ich noch, daß der Agar nach Zusatz der Farbstoffe kein längeres Aufbewahren verträgt, weil, wie ich schon sagte, sich leicht Niederschläge bilden, die nachher in dem auf Platten ausgegossenen Agar als flockige, blauschwarze Trübungen erscheinen. Den nicht allzu hohen in meinen Untersuchungen erzielten positiven Resultaten nach zu urteilen, scheint sich die Wachstumshemmung des Reinblauagars nicht nur auf die Begleitbakterien, sondern auch auf die Typhusbakterien zu erstrecken. Da ich aber keine genaue Keimzahl-



bestimmung vornahm, so möchte ich in dieser Beziehung über den Nährboden kein Urteil abgeben. Die Erkennung der Typhuskolonien auf diesem Agar ist nicht schwierig; leider lieferte er in meinen Untersuchungen nur eine geringe Anzahl von positiven Fällen, trotzdem dürften aber weitere Versuche mit dem Löfflerschen Agar geboten sein.

Der Endosche Nährboden, den ich als erprobtes Nährmedium nur vergleichsweise verwendete, bewährte sich am besten. Auf ihm erzielte ich die Höchstzahl der positiven Resultate mit 33 = 28·6 Prozent. Allerdings versagte Endos Agar in 18 Fällen, in denen ein oder mehrere andere Nährböden positiv waren, trotzdem aber hatte ich auf ihm die meisten positiven Fälle. Für Paratyphusuntersuchung versagte Endos Agar zweimal. Die Diagnose gelang stets in der kürzesten Zeit, 15 bis 20 Stunden, und das Wachstum der Typhuskolonien war stets genügend charakteristisch. Eine nähere Schilderung des letzteren kann ich, weil genügend bekannt, unterlassen. Keiner der geprüften neueren Nährböden vermochte den erprobten Endoschen zu übertreffen. Von den von mir nachgeprüften neueren Nährböden scheint mir Conradis Brillantgrünagar und Gaethgens' Koffein-Endofuchsinagar zum bakteriologischen Nachweis von Typhusbazillen gut geeignet zu sein. Wo es sich nicht um Massenuntersuchungen handelt, die das Auge des Untersuchers zu rasch ermüden bei Verwendung des intensiv roten Kindborgschen Agars, ist auch dieser Nährboden mit sehr gutem Erfolge zu verwenden. Auch Löfflers Reinblauagar könnte vielleicht erfolgreich in die Technik der Typhusuntersuchung eingeführt werden. Werbitzkis Chinagrünagar dagegen bedarf noch weiterer Modifikation, um in der Praxis Verwendung finden zu können. Ein Idealnährboden aber ist keiner der nachgeprüften; denn die von einem solchen zu fordernden Bedingungen, Ausschaltung der Konkurrenzbakterien, Begünstigung und charakteristische Markierung der Typhuskolonien in kürzester Bebrütungsdauer, erfüllt keiner derselben.



Literatur-Verzeichnis.

1. Conradi, Ein Verfahren zum Nachweis spärlicher Typhusbazillen. *Münch. med. Wochenschrift.* 1908. S. 1523.

2. Werbitzki, Ein neuer Nährboden zum Nachweis von Typhusbazillen in Faeces. *Archiv f. Hygiene.* Bd. LXIX. S. 191.

3. Walter Gaethgens, Über die Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Endoschen Fuchsinagars durch den Zusatz von Koffein. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* Abt. I. Origin. Bd. XXXIX.

4. E. u. A. Kindborg, Eine neue Farbenreaktion zur Erkennung der Typhusbazillen u. verwandter Arten im Plattenausstrich. *Ebenda.* Abt. I. Orig. Bd. XLVI. S. 554.

5. F. Löffler, Ein neues Verfahren zum Nachweis u. zur Differentialdiagnose der Typhusbakterien mittels Malachitgrün-Safranin-Reinblaunährböden. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 30.

6. Endo, Über ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. *Centralblatt für Bakteriologie usw.* Abt. I. Orig. Bd. XXXV. S. 109.

7. Marschall, Die Bedeutung des Endoschen Nährbodens für die bakteriol. Typhusdiagnose. *Ebenda.* Abt. I. Origin. Bd. XXXVIII. S. 347.

8. Petkowitsch, Ein Beitrag zur Frage des diagnostischen Wertes einiger Nährböden für die Typhusbakterien. *Ebenda.* Abt. I. Origin. Bd. XXXVI. S. 304.

9. Simon, Erfahrungen mit dem von Drigalski-Conradischen Milchzuckeragar bei der Typhusbekämpfung. *Klin. Jahrbuch.* 1907. Bd. XVII.

10. Conradi, Über ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXIX. S. 289.

11. Lentz und Tietz, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- u. Paratyphusbazillen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 49.

12. Klinger, Über Typhusbazillenträger. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XXIV.

13. Doebert, Wachstum von Typhus- und Coli-Reinkulturen auf verschiedenen Malachitgrün-Nährböden. *Archiv für Hygiene* Bd. LIX. S. 370.

14. Novack, Über die Grenzen der Verwendbarkeit des Malachitgrünagars zum Nachweis der Typhusbazillen im Stuhl. *Ebenda.* Bd. LIV. — Bd. LXXX. S. 374.

15. Roth, Versuche über die Einwirkung des Koffeins auf das Bact. typhi und coli. *Hygien. Rundschau.* 1903. Bd. XIII. — *Archiv für Hygiene.* Bd. IL.

16. Löffler, Zum Nachweis und zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen mittels der Malachitgrünnährböden. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Vereinsbeilage Nr. 36. — *Ebenda.* 1906. Nr. 8.



17. Ficker u. Hoffmann, Über neuere Methoden des Nachweises von Typhusbazillen. *Hygien. Rundschau.* 1904. Bd. XIV. — *Archiv für Hygiene.* 1904.

18. Klinger, Über neuere Methoden zum Nachweis der Typhusbazillen in den Darmentleerungen. *Dissertation.* Straßburg 1904.

19. Reischauer, Über den Nachweis von Typhusbazillen in den Darmentleerungen mit Verwendung der neueren Untersuchungsmethoden. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Orign. Bd. IL. S. 116.

20. Maassen, Die Zersetzung der Nitrate und Nitrite durch die Bakterien. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XVIII.

21. Lubenau, Das Koffeinanreicherungsverfahren zum Typhusnachweis im Stuhl. *Archiv für Hygiene.* Bd. LXI. S. 232.

22. Neumann, Über die Untersuchung von Typhusstühlen mittels Malachitgrünnährböden. *Ebenda.* Bd. LXIX.

23. Jorns, Über die Brauchbarkeit des Malachitgrünnähragars zum Nachweis von Typhusbazillen. *Hygien. Rundschau.* 1904. Nr. 15. S. 713.

24. Peabody und Pratt, Über den Wert von Malachitgrünnährböden zur Differenzierung von Typhus- und Colibazillen. *Centralblatt für Bakteriologie usw.* Abt. I. Orig. Bd. XLV. S. 550.

25. Gaethgens und Brückner, Vergleichende Untersuchungen über einige neuere Typhusnährböden und Erfahrungen über den Wert der Agglutination, Blutkultur und Stuhlzüchtung für die Diagnose des Abdominaltyphus. *Ebenda.* Bd. LIII. S. 559.

26. Kathe und Blasius, Vergleichende Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit älterer und neuerer Typhusnährböden. *Ebenda.* Orig. Bd. LII.

27. Kypke-Burchardi, Über die Brauchbarkeit des Conradischen Brillantgrün-Typhusnährbodens. *Hygien. Rundschau.* 1908. Nr. 21.

28. *Jahresbericht des Inst. f. Hyg. u. Bakt. zu Gelsenkirchen.* 1908.

29. Megele, Erfahrungen mit dem neuen Malachitgrünagar Padlewskys zum Nachweis von Bazillen der Typhusgruppe. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* 1909. Abt. I. Orig. Bd. LII. S. 616—619.

30. Grimm, Über den praktischen Wert einiger neuerer Typhusnährböden. *Hygien. Rundschau.* 1909. Bd. XIX.

31. Werbitzki, Untersuchungen über den diagnostischen Wert einiger Nährböden für den Nachweis von Typhusbazillen in Faeces. *Archiv f. Hygiene.* Bd. LXIX.

32. Schumacher, Vergleichender Typhusnachweis mittels des kombinierten Endo-Malachitgrünverfahrens und des Conradischen Brillantgrünpikrinsäureagars. *Klin. Jahrbuch.* 1909. Bd. XXI. S. 209—218.

33. Schröder, Beiträge zum Nachweis von Typhusbazillen in Stühlen mittels Brillantgrün-, Chinagrün- und Reinblauagar. *Ebenda.* 1911.

34. Fischer, *Konferenz der Leiter der Typhusuntersuchungsanstalten am 23. X. 1909 in Landau i. Pf.*

35. Prigge, *Ebenda.*

36. Rimpau, *Vierteljahresbericht der bakteriolog. Anstalt Hagenau i. E. für die Zeit vom 1. April bis 30. Juni 1909.*



[Aus dem bakteriol. Institut der k. k. böhmischen technischen Hochschule in Prag.]
(Vorstand: Prof. Dr. A. Velich.)

Vergleichende Untersuchungen über die bakterizide Wirkung einiger Wasserstoffsuperoxyd-Präparate.

Von

Dr. **Adolf Ambroz,**
Assistenten am Institut.

Die bakteriziden Eigenschaften des Wasserstoffsuperoxyds sind schon lange bekannt; nach Croner[1] hat diese Eigenschaft des Wasserstoffsuperoxyds bereits im Jahre 1869 A. Smith entdeckt.

Seit dieser Zeit datieren sich die Arbeiten, welche mit mehr weniger günstigem Erfolge die praktische Ausnützung dieser bakteriziden Eigenschaft nicht nur des Wasserstoffsuperoxyds in seiner ursprünglichen Form als einer wässerigen Lösung, sondern auch in der Form anderer Präparate, deren Hauptbestandteil das Wasserstoffsuperoxyd bildet und deren man sich vielfach in der Praxis bedient, zum Gegenstande haben.

Was die Literatur anbelangt, welche die bakteriziden Eigenschaften des Wasserstoffsuperoxyds behandelt, so verweise ich auf die schon zitierte Arbeit Croners und die Arbeit Lukins[2] hin, wo eine ausführliche Besprechung der gesamten Literatur über das Wasserstoffsuperoxyd und seine Eigenschaften zu finden ist.

---

[1] F. Croner, Über das bakterizide Verhalten des Wasserstoffsuperoxyds unter verschiedenen physikalischen und chemischen Bedingungen, mit besonderer Berücksichtigung des Wasserstoffsuperoxyds in statu nascendi. *Diese Zeitschrift.* 1909. Bd. LXIII. S. 319ff.

[2] Mstislav Lukin, Experimentelle Untersuchungen über Sterilisierung der Milch mit Wasserstoffsuperoxyd, unter spezieller Berücksichtigung des von Budde angegebenen Verfahrens. *Centralblatt für Bakteriologie usw.* 1906. Abt. II. Bd. XV. S. 20ff.



Die Wasserstoffsuperoxydpräparate, welche ich zu meinen vergleichenden Versuchen über bakterizide Eigenschaften benutzte, waren folgende:

1. Perhydrol-Hydrogenium peroxydatum purissimum Merck, ein 30 prozentiges Wasserstoffsuperoxyd in Originalflaschen; enthält 30 Gewichts- oder 100 Volumprozente des Wasserstoffsuperoxyds.

2. Perhydrol-Mundwasser der Firma Crewel & Co., Cöln a/Rh., enthält 3 Gewichtsprozente des Wasserstoffsuperoxyds.

3. Wasserstoffsuperoxyd-Hydrogenium peroxydatum medicinale mit demselben Gehalt an H_2O_2 (3 Gewichtsprozente).

4. Pergenol-Mundwassertabletten. Chem. Werke vorm. Dr. Heinrich Byk-Berlin-Charlottenburg; enthält nach Schmidt[1] u. Croner[2] 12 Gewichtsprozente Wasserstoffsuperoxyd und 22 Prozent Borsäure.

5. Hyperol-Wasserstoffsuperoxyd in fester Form der Firma Gedeon Richter in Budapest, das eine kristallisierte Verbindung vom Karbamid und Wasserstoffsuperoxyd nach der Formel $CO(NH_2)_2H_2O_2$ vorstellt und 35 Gewichtsprozente oder 110 Volumprozente Wasserstoffsuperoxyd enthält.

6. Hyperol-Mundwassertabletten von derselben Firma, ein Präparat von 12 Gewichtsprozenten Wasserstoffsuperoxyds.

Der Verlauf der Versuche war folgender. Ich stellte zwei Reihen von Versuchen an:

I. In der ersten wurde die mit Wasserstoffsuperoxyd in Form von früher bezeichneten Präparaten versetzte Fleischwasserpeptonbouillon mit dem Testmaterial (Mikrobenkulturen) direkt beimpft.

II. In der zweiten Versuchsreihe wurden Seidenfäden mit angetrockneten Mikroben auf verschieden lange Zeit der Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds in Form von Lösungen der besprochenen Präparate ausgesetzt.

Ad. I. Als Testmaterial wurden reine und virulente Kulturen benutzt, und zwar folgender Mikroben: Bacillus anthracis; Bacterium typhi abdominalis, Bacterium coli, Bacterium pyocyaneum, Mikrococcus pyogenes aureus und albus.

In sterile kleine Reagensgläser von der Größe $10 \times 1 \cdot 2^{cm}$ wurde Fleischwasserpeptonbouillon zu je vier genau in graduierter Bürette abgemessenen Kubikzentimetern eingegossen und im Autoklav bei 120° C 1 Stunde lang sterilisiert. Die so bereitete Bouillon wurde mit genau in

[1] Schmidt, Über die bakterizide Wirkung einiger Wasserstoffsuperoxydpräparate. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* 1910. Abt. I. Orig. Bd. LV. S. 327.

[2] Croner, a. a. O. S. 324. (Natriumperborat + saures, weinsaures Natron in stöchiometrischem Verhältnis.)



graduierter Bürette abgemessenen 1 bzw. 2 ccm einer 1 bis 2 prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von bereits bezeichneten Präparaten versetzt, und in den so vorbereiteten Nährboden eine Platinöse der genannten Mikrobenkulturen eingeimpft.

Eine Serie von auf diese Weise beimpften Reagensgläsern wurde bei Zimmertemperatur, die andere im Thermostat mit konstanter Temperatur von 37° C gehalten.

Die betreffenden Wasserstoffsuperoxydlösungen (1 bis 2 gewichtsprozentig) wurden je nach dem Gehalt des Präparates an Wasserstoffsuperoxyd, teils nach Angabe der Firma, teils nach eigener Konstatierung durch Titration mit Kaliumhypermanganat bereitet.

Die Resultate der ersten Versuchsreihe sind in den Tabellen Ia, Ib, IIa und IIb enthalten. Als Kriterium zur Beurteilung des Wachstums der Bakterien in der mit Wasserstoffsuperoxyd versetzten Bouillon diente teils die Trübung der Bouillon (bzw. beim Anthrax die Bildung eines Häutchens auf der Bouillonoberfläche), teils das mikroskopische Präparat in zweifelhaften Fällen das Plattenverfahren.

Die Wasserstoffsuperoxydlösung war also in dieser Versuchsreihe (berechnet in Gewichtsprozenten) 0·2, 0·33, 0·4 und 0·66 prozentig.

Der katalytische Prozeß machte sich sofort nach Einimpfung der betreffenden Kulturen in die Bouillon in Form von aufsteigender Blasenbildung bemerkbar. Es ist interessant, daß die Schaumbildung am frühesten und in höchster Intensität bei den Mikrokokken, am spätesten beim Bacillus anthracis auftrat und zwar in der Mehrzahl der Fälle bei den von uns auf bakterizide Kraft geprüften Wasserstoffsuperoxydpräparaten in folgender Reihenfolge: Mikrococcus pyogenes aureus, Mikrococcus pyogenes albus, Bacterium pyocyaneum, Bacterium coli, Bacterium typhi abdominalis, Bacillus anthracis.

Die Katalase, d. i. das Wasserstoffsuperoxyd nach der Formel

$$2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$$

spaltende Enzym, ist sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Geweben sehr verbreitet, und ihre Existenz bei Bakterien bestätigt eine ganze Reihe von Autoren. Die interessanteste von den hierher gehörenden Arbeiten stammt von Jorns[1], der konstatierte, daß von 90 von ihm auf katalytische Fähigkeit geprüften Bakterien bloß vier Arten (unter diesen auch Corynebacterium mallei) diese katalytische Eigenschaft völlig entbehren; sehr dürftig entwickelt scheint diese Eigenschaft bei Mikrococcus intracellularis meningitidis, Bacillus mycoides, anthracis, Bacterium typhi,

[1] Jorns, *Archiv für Hygiene.* 1908. Bd. LXVII.



Beimpft mit	Wachstum nach Stunden	4 ccm Fleischpepton-Bouillon und der 1 prozentigen Lösung von: Perhydrol Merck = 30% H_2O_2		Perhydrol-Mundwasser Krewel & Co. Cöln a/Rh.		Hydrogenium hyperoxydatum medicinale = 3% H_2O_2		Pergenol-Mundpastillen Chem. Werke v. Dr. Byk-Berlin = 12% H_2O_2		Hyperol = 35% H_2O_2 Gedeon Richter-Budapest		Hyperol-Tabletten = 35% H_2O_2 Gedeon Richter-Budapest	
		1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
	48	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Bacillus coli	24	+	0	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
	48	+	0	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Bacillus pyocyaneus	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	0	—
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	0	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	0	+	+	+	+	0	—	0	—
	48	+	+	+	0	+	+	+	+	0	—	0	—
Staphylococcus pyog. albus	24	0	0	+	0	+	+	+	+	0	—	0	—
	48	0	0	+	0	+	+	+	+	0	—	0	—
Ungeimpfte Kontrollbouillon	24	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
Tabelle Ib.		Temperatur 37° C.											
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—	+	0	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	+	0	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
	48	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Bacillus coli	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	+	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	—	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
	48	+	—	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	—	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
	48	+	—	+	+	+	+	+	+	0	—	0	—
Ungeimpfte Kontrollbouillon	24	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—

[1] Die in den Tabellen mit 0 bezeichneten Versuche bedeuten spärliches Wachstum, die mit — überhaupt kein Wachstum.



Tabelle IIa. **Zimmertemperatur ca. 12° C.**

Beimpft mit	Wachstum nach Stunden	4 ccm Fleischpepton-Bouillon und der 2 prozentigen Lösung von											
		Perhydrol Merck = 30 % H_2O_2		**Perhydrol-Mundwasser** Krewel & Co. Cöln a/Rh.		**Hydrogenium hyperoxydatum medicinale** = 3 % H_2O_2		**Pergenol-Mundpastillen** Chem. Werke v. Dr. Byk-Berlin = 12 % H_2O_2		**Hyperol** = 35 % H_2O_2 Gedeon Richter-Budapest		**Hyperol-Tabletten** = 35 % H_2O_2 Gedeon Richter-Budapest	
		1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm	1 ccm	2 ccm
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Bacillus coli	24	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	0
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	0
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Ungeimpfte Kontrollbouillon	24	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—

Tabelle IIb. **Temperatur 37° C.**

Beimpft mit	Wachstum nach Stunden	Perhydrol 1 ccm	Perhydrol 2 ccm	Perhydrol-Mundwasser 1 ccm	Perhydrol-Mundwasser 2 ccm	Hydrogenium 1 ccm	Hydrogenium 2 ccm	Pergenol 1 ccm	Pergenol 2 ccm	Hyperol 1 ccm	Hyperol 2 ccm	Hyperol-Tabletten 1 ccm	Hyperol-Tabletten 2 ccm
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	—	—	+	+	+	0	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	+	+	+	0	+	+	—	—	—	—
Bacillus coli	24	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	48	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0
	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	+	0	0	+	+	+	—	+	—
	48	+	+	+	+	0	0	+	+	+	—	+	—
Ungeimpfte Kontrollbouillon	24	—	—	[illegible]	[illegible]	—	[illegible]	+	+	—	—	[illegible]	—
	48	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	+	+	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Mycobacterium tuberculosis zu sein, welcher Umstand vielleicht mit unseren Resultaten betreffs der Schaumentwicklung in Einklang gebracht werden könnte.

Nach den Ausführungen Loews dürfte die Katalyse dazu dienen, um das beim Stoffwechsel entstehende, fürs Leben schädliche Wasserstoffsuperoxyd sofort zu zerstören. Es ist aber nicht die Aufgabe dieser Arbeit, die Richtigkeit dieser Auffassung zu beurteilen, und darum schreite ich sofort zur Besprechung der Resultate meiner Versuche.

Aus den ersten vier Tabellen erhellt, daß das Mercksche Perhydrol und das Richtersche Hyperol in ihren bakteriziden Eigenschaften einander beinahe gleichen und alle übrigen Präparate, die ich zu meinen vergleichenden Versuchen benutzte, weitaus übertreffen.

Als undankbarstes Versuchsobjekt erwies sich bei meinen Versuchen Pergenol, in welchem Bacillus anthracis sogar wuchs, wie aus den vier ersten Tabellen erhellt. Bei Verwendung der übrigen Präparate wuchs dieser Bacillus nicht; außerdem gelangten auch in der unbeimpften Kontrollbouillon mit Pergenol Bakterien und Schimmelpilze zum Wachstum, die in die Bouillon aus der Luft, wahrscheinlich beim Einlassen der Pergenollösung aus der Bürette in die Eprouvette mit der Bouillon hineingeraten sind, ein Umstand, dem man ohne schwer durchzuführende Maßnahmen und Kautelen schwer vorzubeugen vermochte; bei den übrigen Wasserstoffsuperoxydpräparaten blieben die Kontrollröhrchen immer steril.

Aus den ersten vier Tabellen erhellt, daß die 1 prozentige Wasserstoffsuperoxydlösung in jedweder Form in der Menge von 1 bis 2 ccm die eingeimpfte Mikrobenkultur bei der Temperatur 12° und 37° C nicht im Wachstum zu hemmen vermag; dieselbe Menge einer 2 prozent. Wasserstoffsuperoxydlösung in Form vom Perhydrol und Hyperol (nicht aber der übrigen Präparate) tötet das Bacterium typhi abdominalis und coli ganz sicher.

Ein Einfluß der Temperatur auf die bakterizide Wirkung der Wasserstoffsuperoxydpräparate läßt sich aus den ausgeführten Versuchen nicht konstatieren, obzwar man einen solchen nach den sorgfältigen Untersuchungen Croners und Schmidts[1] und anderer Autoren voraussetzen könnte. Negative Resultate in dieser Hinsicht lassen sich dadurch erklären, daß sich die Versuchsröhrchen mit dem eingeimpften Bakterienmaterial und der angegebenen Menge von Wasserstoffsuperoxyd, welche während des Tages bei Zimmertemperatur (etwa 12° C) gehalten wurden, über die Nacht, da im Laboratorium nicht geheizt wird, und die Tempe-

[1] A. a. O.



ratur sehr tief herabsinkt[1] (bis auf 5° C), in einer sehr niedrigen Temperatur sich befanden, so daß die eingeimpften Mikroben, welche als pathogene Mikroorganismen ihr Wachstumsoptimum bei der Bluttemperatur haben, sehr dürftig wuchsen, was man fälschlich sehr leicht durch die Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds erklären könnte. Wenn die Röhrchen aus der niedrigen Temperatur auf 37° C übertragen wurden, so waren die Resultate dieselben, wie bei den in den Tabellen Ib und IIb veranschaulichten Versuchen.

Ad. II. In der zweiten Versuchsserie benutzte ich dasselbe Testmaterial (Mikrobenkulturen), wie in der ersten Versuchsreihe; auf sterilisierten Seidenfäden angetrocknete Mikrobenkulturen wurden der Einwirkung der bestimmten Wasserstoffsuperoxydlösung exponiert (vgl. Tabelle III bis VI). Beim Bacillus anthracis bediente ich mich des Sporenmaterials auf Seidenfäden, das ich mir auf die in der Bakteriologie übliche Weise verschaffte; bei den übrigen Mikroben machte ich aus dem Agarbelage eine Suspension in physiologischer Kochsalzlösung, in diese Suspension tauchte ich die sterilisierten Seidenfäden; nach einer bestimmten Dauer wurden die Seidenfäden herausgenommen und dann allmählich getrocknet. Zum Zwecke der Kontrollierung eines richtigen Vorganges der Arbeit wurden Proben von Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen auf verschiedene Nährböden übertragen, wo von allen Seidenfäden die Mikroben aufgegangen sind.

Bei den eigentlichen Versuchen wurden so bereitete Seidenfäden mit angetrocknetem Bakterienmaterial auf eine bestimmte Zeit in die Wasserstoffsuperoxydlösung eingetaucht, sodann sofort in sterile Bouillon übertragen und in dieser im Thermostat bei 37° C gehalten. Vom Abspülen der Seidenfäden mit sterilem Wasser, um sie von der anhaftenden Wasserstoffsuperoxydlösung zu befreien, habe ich absichtlich abgesehen, und zwar teils aus dem von Schmidt[2] angegebenen Grunde, daß nämlich die Zersetzung des noch auf den Seidenfäden anhaftenden Wasserstoffsuperoxyds sehr schnell in der Bouillon stattfindet (teils durch die in der Bouillon sich befindenden katalytischen Fermente, teils aber auch durch die schwach alkalische Reaktion der Bouillon)[3], teils aus dem Grunde, weil ein großer Teil des Bakterienmaterials beim Abspülen von den Seidenfäden weggeschwemmt wird.

Die Resultate dieser Versuche werden in den folgenden Tabellen IIIa, b, IVa, b, Va, b, VIa, b ersichtlich.

[1] Die Versuche wurden im Laufe des Winters angestellt.

[2] A. a. O.

[3] Croner, a. a. O., S. 326, spricht von der wahrscheinlichen Zersetzung des H_2O_2 durch die alkalisch reagierende Bouillon.



Tabelle IIIa.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 1 prozentigen Lösung von Perhydrol Merck in Minuten					
		15′	30′	45′	60′	75′	90′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—

Tabelle IIIb.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 2 proz. Perhydrol-Lösung in Minuten					
		5′	10′	15′	30′	45′	60′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	—	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	+	—	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—



Tabelle IVa.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 1 proz. Pergenol-Lösung in Minuten					
		15′	30′	45′	60′	75′	90
Bacillus anthracis	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Bacillus coli	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—

Tabelle IVb.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 2 proz. Pergenol-Lösung in Minuten					
		5′	10′	15′	30′	45′	60′
Bacillus anthracis	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Bacillus coli	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—

Tabelle Va.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer ½ proz. Hyperol-Lösung (Hyperol-Mundwassertabletten) in Minuten					
		15′	30′	45′	60′	75′	90′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	+	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—

Tabelle Vb.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 1 proz. Hyperol-Lösung (Hyperol-Mundwassertabletten) in Minuten					
		5′	10′	15′	30′	45′	60′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	+	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	+	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—



Tabelle VIa.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 1 proz. Hyperol-Lösung in Minuten					
		15′	30′	45′	60′	75′	90′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	—	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	+	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—

Tabelle VIb.

Seidenfäden mit angetrockneten Kulturen von	Wachstum in Stunden	Dauer der Exposition der Seidenfäden der Einwirkung einer 2 proz. Hyperol-Lösung in Minuten					
		5′	10′	15′	30′	45′	60′
Bacillus anthracis	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Bacillus typhi abdominalis .	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus coli	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	—	—	—	—	—
Bacillus pyocyaneus . . .	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—
Staphylococcus pyog. aureus	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	+	+	—	—	—
Staphylococcus pyog. albus	24	+	—	—	—	—	—
	48	+	+	—	—	—	—
Kontrollbouill. ohne Seidenf.	24	—	—	—	—	—	—
	48	—	—	—	—	—	—



Als Wasserstoffsuperoxydpräparate benutzte ich bei diesen Versuchen Perhydrol Merck, Pergenol, Hyperol und Hyperol-Mundwassertabletten.

Aus den Tabellen geht klar hervor:

Ia. Nach einer 1stündigen Einwirkung der 1prozentigen Perhydrollösung[1] auf die Seidenfäden mit dem Bakterienmaterial zeigte sich in der Bouillon kein Wachstum, nach 30 Minuten langer Einwirkung der Perhydrollösung wuchs noch das Bacterium typhi abdominalis, Bacterium coli und die beiden Mikrokokken (albus und aureus) noch nach 45 Minuten langer Einwirkung. Bacillus anthracis und Bacterium pyocyaneum zeigten überhaupt kein Wachstum (vgl. Tabelle IIIa).

Ib. Nach einer 10 Minuten dauernden Einwirkung der 2prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Perhydrol zeigte sich beim Bacterium typhi abdominalis kein Wachstum, nach einer 15 Minuten dauernden Einwirkung derselben Lösung wuchs das Bacterium coli nicht mehr; das Wachstum der Mikrokokken wurde schon durch eine 15 Minuten dauernde Einwirkung gehemmt, und ein spärliches Wachstum zeigte sich erst nach 48 Stunden (vgl. Tabelle IIIb).

IIa. Bei den Versuchen mit der 1prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Pergenol wuchsen noch nach einer 45 Minuten dauernden Einwirkung der Pergenollösung das Bacterium typhi und Mikrococcus pyogenes albus ziemlich gut, nach einer 1stündigen Einwirkung noch Bacterium coli und Mikrococcus pyogenes albus.

Es ist sehr interessant, daß auch der Bacillus anthracis, der sich dem Wasserstoffsuperoxyd gegenüber sehr empfindlich zeigt, nach einer 45 Minuten dauernden Einwirkung der 1prozentigen Perhydrollösung auf die Sporenfäden Wachstum zeigte, wie ich mich nicht nur makroskopisch aus der Bildung eines Häutchens auf der Oberfläche der Bouillon, sondern auch durch direkte mikroskopische Untersuchung des Häutchens und das Plattenverfahren überzeugte (vgl. Tabelle IVa).

IIb. Nach einer $^1/_2$stündigen Einwirkung der 2prozent. Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Pergenol wuchsen noch Bacterium typhi, coli und Mikrococcus pyogenes aureus; Bacillus anthracis und Bacterium pyocyaneum wurden schon nach einer 10 Minuten langen Einwirkung im Wachstum gehemmt (vgl. Tabelle IVb).

IIIa. Für den Zweck der Vergleichung scheinen die Versuche, die ich mit den Hyperol-Mundwassertabletten angestellt habe, von großer Bedeutung zu sein.

[1] Einer 1prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Perhydrol.

Eine 0·5 prozentige Lösung von Wasserstoffsuperoxyd in Form von den erwähnten Tabletten (welche nach Angabe der Firma, und wie ich mich übrigens auch hier, wie auch bei allen Präparaten durch Titration mit Kaliumpermanganat überzeugt habe, 12 Prozent [Gewichtsprozente] Wasserstoffsuperoxyd enthalten) entspricht annähernd, was die bakterizide Kraft anbelangt, etwa einer 1 prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Pergenol-Mundpastillen; es haben also die Hyperol-Mundwassertabletten etwa eine doppelt so große Wirksamkeit wie die Pergenol-Mundpastillen. Während nach einer 45 Minuten dauernden Einwirkung einer 1 prozentigen Pergenollösung alle geprüften Mikroben aufgewachsen sind, wuchsen bei Anwendung von 0·5 prozentiger Hyperol-Mundwassertablettenlösung ceteris paribus nur noch Bacterium coli und Mikrococcus pyogenes aureus und albus. Nach einer 1 stündigen Einwirkung der Wasserstoffsuperoxydlösung wuchsen bei Pergenol Bacterium coli und Mikrococcus pyogenes aureus, bei Hyperol-Mundwassertabletten beide Mikrokokken (vgl. Tabelle Va).

IIIb. Dasselbe Verhältnis zwischen den beiden Präparaten, aber doch in prägnanterer Form erhellt aus der Tabelle Vb, welche die Resultate meiner Untersuchungen mit 1 prozentiger Wasserstoffsuperoxydlösung in Form von Hyperol-Mundwassertabletten darstellt.

Nach einer 5 Minuten dauernden Einwirkung der 1 prozent. Hyperol-Mundwassertablettenlösung bzw. 1 prozentiger H_2O_2-Lösung in Form von diesen Tabletten) zeigten Bacillus anthracis und Bacterium pyocyaneum kein Wachstum, dagegen wuchsen ceteris paribus in 2 prozentiger H_2O_2-Lösung in Form von Pergenol-Mundpastillen sämtliche geprüfte Mikroben; Bacterium typhi wuchs nach 10 Minuten langer Einwirkung der Hyperollösung nicht mehr, bei Pergenoleinwirkung aber noch nach 30 Minuten. Nach einer $^1/_2$ stündigen Einwirkung der 1 prozentigen H_2O_2-Lösung in Form von Hyperol-Mundwassertabletten gelangte bloß das Bacterium coli zum Wachstum und zwar erst nach 48 Stunden, dagegen bei Pergenol (in 2 prozentiger H_2O-Lösung) sämtliche Mikroben mit Ausschluß von Bacillus anthracis und Bacterium pyocyaneum.

IVa. Was das Hyperol in Pulverform anbetrifft, so erhellt aus den beigefügten Tabellen (VIa und VIb), daß die bakterizide Fähigkeit des Hyperols etwa der des Perhydrols gleicht, ja man könnte sogar meinen, daß das Hyperol in mancher Hinsicht das Perhydrol übertrifft; eine $^1/_2$ stündige Einwirkung einer 1 prozentigen H_2O_2-Lösung in Form von Hyperol tötet das Bacterium typhi ab, wogegen das Bacterium nach Perhydrol ceteris paribus noch ziemlich gut wuchs. Nach einer $^3/_4$ stündigen Einwirkung der 1 prozent. Hyperollösung gelangten nur noch die Mikro-



kokken zum Wachstum, nach Perhydrol ceteris paribus außerdem noch Bacterium coli.

Eine 1stündige Einwirkung der 1prozentigen H_2O_2-Lösung in Form von beiden Präparaten tötet sämtliche geprüften Mikroben sicher ab.

IVb. Die Ähnlichkeit der bakteriziden Wirkung dieser beiden Präparate zeigt noch frappanter die 2prozentige Lösung; nach einer 10 Minuten dauernden Einwirkung beider Präparate wurde das Bacterium typhi im Wachstum gehemmt, und nach 15 Minuten gelangte beim Hyperol bloß der Mikrococcus pyogenes aureus, beim Perhydrol außerdem noch Mikrococcus pyogenes albus zum Wachstum.

Nach einer 1/2stündigen Einwirkung der 2prozentigen H_2O_2-Lösung in Form dieser Präparate wurde bei sämtlichen geprüften Mikroben kein Wachstum mehr bemerkt.

An dieser Stelle ist ein interessanter Befund zu notieren, den ich bei meinen vergleichenden Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds gemacht habe.

Seidenfäden mit angetrocknetem Bakterienmateriale des Bacterium typhi, welche 15 Minuten lang der Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds in der Konzentration 1 : 100 in Form von Perhydrol und Hyperol exponiert wurden, und welche in gewöhnlicher Bouillon ein ziemlich kräftiges Wachstum zeigten, ergaben bei Übertragung auf den Drigalski-Conradi-Agar (zu Diagnosezwecken) überhaupt kein Wachstum. Der Versuch wurde mit demselben Erfolge mehrmals wiederholt. Eine Erklärung ist auf diese Weise möglich: Das Wasserstoffsuperoxyd in gegebener Konzentration (in unserem Falle 1 : 100) tötet zwar nach 15 Minuten die Bakterien nicht ab, und diese sind fähig, auf einem zusagenden Nährmedium zu wachsen und sich zu vermehren (in unserem Falle in der Fleischwasserpeptonbouillon), doch sind sie durch die Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds derart geschwächt, daß sie auf einem ungünstigen Nährsubstrat, als welches man ohne Zweifel den Drigalski-Conradi-Agar ansehen muß (obwohl demselben der Wert eines spezifischen Typhusdiagnostikums nicht abzusprechen ist), nicht fähig sind, zu wachsen und sich zu vermehren.

Es ist also nicht ausgeschlossen, daß man auf diese Weise den Umstand erklären könnte, daß im Wasser, welches mit verschiedenen chemischen Agentien (wie z. B. die Abwässer aus Fabriken usw.) in Kontakt kommt, das Bacterium typhi diagnostisch mit Hilfe besonderer Nährsubstrate (wie z. B. Drigalski-, Endo-, Löffler-Agar usw.) nicht nachweisbar ist, obwohl das Wasser die Infektionsquelle für den Menschen bilden kann.

Ausführlichere Versuche in dieser Richtung behalte ich mir für spätere Zeit vor.



Wenn wir die Resultate der vorliegenden Versuche zusammenfassen, so kommen wir zu folgenden Schlußsätzen:

Das Hyperol übertrifft in jeder Hinsicht alle übrigen Wasserstoffsuperoxydpräparate und zwar aus folgenden Gründen:

Die bakterizide Fähigkeit des Hyperols ist, wie aus den beigefügten Tabellen erhellt, größer als bei jedem der von uns geprüften Wasserstoffsuperoxydpräparate, ja es übertrifft sogar teilweise auch das Mercksche Perhydrol. Diese höhere bakterizide Fähigkeit scheint bedingt zu sein

a) teils dadurch, daß das Hyperol eine organische Säure (Zitronensäure) enthält (obwohl in unbeträchtlicher Menge), welche die bakterizide Fähigkeit erhöht, wie aus den Untersuchungen Croners erhellt.

Dieser Autor kommt in seiner sorgfältig durch Experimente belegten Arbeit mit Wasserstoffsuperoxydpräparaten teils ohne, teils mit Zusatz von verschiedenen Säuren und NaOH zu dem Resultate, daß das neutrale Wasserstoffsuperoxyd nur geringen desinfektorischen Wert besitzt. Der Wert steigt bloß unbeträchtlich in alkalischer Lösung, dagegen beträchtlich bei Zusatz von Säuren. Alkalische Lösungen seien schon deshalb zu praktischen Zwecken unverwendbar, da sie sich sehr schnell zersetzen.[1]

Ich benutzte bei meinen Versuchen ungesäuerte Lösungen von Wasserstoffsuperoxydpräparaten, und dadurch läßt sich auch wahrscheinlich der ungünstige Ausfall der Versuche über die bakterizide Fähigkeit der genannten Präparate erklären.

b) Das Hyperol ist, wie ich im Eingange bemerkt habe, eine kristallisierte Verbindung von Karbamid und H_2O_2; Croner bemerkt ausdrücklich in seiner Arbeit:[2] „Eine besonders kräftige Wirkung des Mittels dürfte alsdann immer auf die Addition des Wasserstoffsuperoxyds + dem Grundstoff, an den das Superoxyd vorher gebunden war, zurückzuführen sein, wie dies bereits Christian[3] beim Kalziumperoxyd mit Recht angenommen hat."

Wenn wir diesen Umstand, welcher übrigens in den genannten Fällen durch positive experimentelle Erfolge belegt ist, auf das Hyperol applizieren, so können wir mit großer Wahrscheinlichkeit behaupten, daß in diesem Falle das Karbamid die bakterizide Kraft des Hyperols erhöht.

c) Andere Vorzüge des Hyperols vor anderen Wasserstoffsuperoxydpräparaten sind darin zu erblicken, daß das Hyperol ein Präparat vorstellt, das Wasserstoffsuperoxyd in hochkonzentrierter (um 5 Prozent das

[1] A. a. O. S. 341.

[2] A. a. O. S. 333.

[3] Christian, Untersuchungen über die desinfizierende Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds in statu nascendi. *Hygien. Rundschau.* 1906. Bd. XVI.



Merck sche Perhydrol übertreffend) und zwar in fester Form enthält, mit dem man sehr bequem in der Praxis umgehen kann, und das man auch sehr gut konservieren kann.

Nicht nur das eigentliche Hyperol in Substantia, sondern auch seine wässerigen Lösungen zeichnen sich durch ihre besondere Stabilität aus — sie fallen nicht so leicht der Zersetzung anheim —, wie ich mich im Versuche überzeugt habe. Eine 1 prozentige Hyperollösung, die ganz frei äußeren Einflüssen ausgesetzt war, zeigte nach 1 Woche eine Abnahme des Wasserstoffsuperoxyds, welche 0·1 ccm einer 1/10 n-Kaliumpermanganatlösung entsprach — also eine sehr unbedeutende Abnahme.



[Aus dem pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.]

Über die Menschenpathogenität des Bacillus pyocyaneus.

Von

Eugen Fraenkel.

(Hierzu Taf. VI—XI.)

Die Rolle des Bac. pyoc. als eines menschenpathogenen Mikroorganismus ist merkwürdigerweise auch heut noch eine umstrittene. Selbst ein so hervorragender Forscher wie Baumgarten äußert sich in seinem 1911 erschienenen „Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen", S. 69, über den Bac. pyoc. dahin, daß er „von manchen Autoren auch als Krankheitserreger angesprochen wird". Und doch lagen meines Erachtens schon vor Jahren durchaus einwandsfreie Beobachtungen vor, die auch bei weitgehender Skepsis keinen Zweifel darüber lassen konnten, daß der Bac. pyoc. ohne Mitwirkung anderer Bakterien schwere, tödlich verlaufende Allgemeinerkrankungen zu erzeugen vermag.

In einer i. J. 1906 publizierten Arbeit[1] habe ich, unter kritischer Würdigung der damals über den Gegenstand bekannt gewordenen Literatur, mit besonderem Hinweis auf die von Soltmann und de la Camp veröffentlichten Fälle die Ansicht von der Pathogenität des Bac. pyoc. für den Menschen durch Beibringung eigenen Materials weiter zu stützen versucht und war speziell bestrebt, durch eingehende histologische Untersuchung der, bei den von mir beobachteten Fällen, krank befundenen Organe die Wirkungsweise des Bac. pyoc. an den Stellen seiner Ansiedelung zu erklären. Freilich habe ich schon damals betont[2], daß „wir uns hin-

[1] Virchows *Archiv.* Bd. CLXXXIII. S. 405.

[2] A. a. O. S. 434.



sichtlich unserer Kenntnisse über die durch den Bac. pyoc. verursachten Erkrankungen erst in den Anfängen befinden." Die Zahl der Beobachtungen, auf die ich mich damals stützen konnte, war keine besonders große (4), und ich habe mich bemüht, im Laufe der kommenden Jahre weiteres einschlägiges Material zu sammeln, um Klarheit über die Ansiedelungsgebiete des Bac. pyoc. im menschlichen Organismus, sowie über die Art der durch ihn hervorgerufenen Organveränderungen zu erlangen und festzustellen, ob sich diese, speziell in histologischer Beziehung, mit den früher von mir beschriebenen decken.

Ich verfüge nunmehr, einschließlich der i. J. 1906 mitgeteilten, über insgesamt 13 Fälle von durch den Bac. pyoc. verursachten Erkrankungen, ein Material, das wie ich glaube ausreicht, um bestimmte Angaben über die Verbreitungs- und Wirkungsweise des in Rede stehenden Bacillus im menschlichen Körper zu gestatten. Von den 9 seit dem Jahre 1906 von mir beobachteten Fällen kommen allein 5 auf das Jahr 1911, während sich die übrigen 4 auf die dazwischen liegenden Jahre verteilen. Erwägt man, daß in dem genannten Zeitraum, in dem mir unterstellten Institut, ausschließlich der sich auf Föten und Neugeborene beziehenden, 12172 Sektionen vorgenommen worden sind, die ich, mit Ausnahme der während meiner Urlaubszeit ausgeführten, regelmäßig gesehen habe, so wird man ohne weiteres zugeben müssen, daß die Zahl der Fälle, in denen der Bac. pyoc. direkt oder indirekt als Krankheitserreger in Betracht kommt, eine außerordentlich niedrige ist. Ich habe mich bei der Verwertung des Materials lediglich auf solche Fälle beschränkt, in denen an einem oder mehreren Organen makroskopisch nachweisbare Läsionen festzustellen waren, für deren Genese der Bac. pyoc. als alleiniger Erreger verantwortlich gemacht werden mußte. Diejenigen Fälle, in denen sich der Bac. pyoc. nur im Leichenblut mittels Kulturverfahrens auffinden ließ, sind unberücksichtigt geblieben. Indes das Vorkommen des Bacillus im Leichenblut ist keineswegs häufig. Unter 11286 in der Zeit vom 31. Oktober 1905 bis zum 5. Mai 1911 angestellten Leichenblutuntersuchungen, wovon 6646 ein positives Resultat ergaben, wurde der Bac. pyoc. nur 75 mal angetroffen, ein weiterer Beweis gegen die, seinerzeit von Schimmelbusch, neuerdings auch von Lauenstein immer noch vertretene Ansicht von der Häufigkeit des saprophytischen Vorkommens des Bac. pyoc. auf der Haut und seine Fähigkeit, die Organe der Leiche schnell zu überschwemmen. Ich kann in dieser Beziehung nur wiederholen, was ich in meiner Arbeit 1906 ausgesprochen habe, daß „mit der Vorstellung von der Häufigkeit des Bac. pyoc. auf der Haut und im Darm und seinem postmortalen Eindringen in die verschiedensten Organe der Leiche ein für allemal aufgeräumt werden muß".



Wer auch jetzt noch das Gegenteil behauptet, muß, wenn anders er Anspruch auf Anerkennung seiner Angaben erhebt, zahlenmäßiges Beweismaterial beibringen. Selbstverständlich wird man solche Fälle, in denen, bei Fehlen bestimmter Organveränderungen, die Gegenwart von Pyoc.-Bazillen lediglich im Leichenblut festgestellt ist, nicht als Beweis für die Menschenpathogenität dieses Mikroorganismus verwerten können. Es gehört vielmehr notwendig dazu der Nachweis von Krankheitsherden im Organismus, die in mikroskopischen Schnitten auffindbare Pyoc.-Bazillen enthalten und das Kreisen der letzteren in der Blutbahn verständlich machen. Sind diese Bedingungen erfüllt, dann ist man auch berechtigt, den Bac. pyoc. als Krankheitserreger aufzufassen, und es heißt die Skepsis auf die Spitze getrieben, in solchen Fällen einen in dieser Beziehung ablehnenden Standpunkt einzunehmen.

Die Zahl der Fälle, die diesen Anforderungen entspricht, ist keine große. Rolly hat, bald nach meiner a. a. O. veröffentlichten Arbeit, über einen Fall von „Pyocyaneus-Sepsis beim Erwachsenen" berichtet.[1] Er betraf eine 28jährige Frau, die plötzlich an Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen erkrankte und am vierten Krankheitstage mit Erscheinungen einer Meningitis und einer allgemeinen septischen Affektion, Hautflecken, wie hämorrhagische Embolien, hauptsächlich an den distalen Teilen der Extremitäten, leichtem Icterus und Milztumor in die Leipziger medizinische Klinik aufgenommen wurde. Im Blut und den Meningen Bac. pyoc. Im weiteren Verlauf traten neue Flecke auf der Haut auf, es stellte sich Benommenheit, Meteorismus ohne Durchfälle ein, am elften Krankheitstrage erfolgte der Tod. Die Sektionsdiagnose lautete: Endocardit. chronica et insufficientia levis valvulae mitral., polyp. placentar, Corp. lut. ver ovar. utr., Endocardit. recens valvul. mitral., Septicaem., Abscess. metastat. ren., lienis, intestin. et adventitiae aortae. Leptomeningit. fibrinopurul. recens cerebro-spinal., Pharyngit., laryngit., bronchit. Pneumon. lobul. lob. infer. sin. confl.

Die mikroskopische Untersuchung ist anscheinend nicht im pathologischen Institut, sondern von Rolly selbst vorgenommen. Rolly gibt an, daß sich die Ablagerungen an der Mitralis in nichts von den bei andern verrukösen Endokarditen unterscheiden, und daß millionenweise Pyocyan.-Baz. in ihnen eingebettet waren, auch zwischen den Leukocyten; kein Zweifel, daß der Pyocyan.-Baz. die Endocarditis hervorgerufen hat.

Ich kann diese Schlußfolgerung des Verfassers nicht teilen. Denn da nach den Ergebnissen der vitalen Blutuntersuchungen Pyoc.-Baz. im Blut gekreist haben, ist es nicht verwunderlich, daß sie auch in den, für

[1] *Münchener Medizin. Wochenschrift.* 1906. Nr. 29



das Haften von Fremdkörpern besonders geeigneten Auflagerungen sich festgesetzt haben. Für die Begründung seiner Behauptung hätte Rolly die von ihm als Erreger der Endocarditis angeschuldigten Bazillen auch im Klappengewebe nachweisen müssen. Es widerspricht ferner meinen, in 13 Fällen konstant und in immer gleicher Weise erhobenen Befunden, wenn Rolly anführt, daß in den Darmschnitten die Pyoc.-Baz. schwer zu finden waren. „Hat man Glück, dann findet man Bilder, wie sie Fraenkel beschrieben hat.“ Ich möchte demgegenüber hervorheben, daß es mir stets mühelos gelungen ist, die Pyoc.-Baz. in großer Menge und vor allem in einer durchaus charakteristischen Lokalisation nachzuweisen. — Auch in den Schnitten durch die Nierenabszesse waren die Pyoc.-Baz. nur spärlich vorhanden. In den beiden von mir beobachteten, 1906 beschriebenen Fällen, in denen es zur Bildung von Herden in den Nieren gekommen war, zeichneten sich diese schon grob-anatomisch durch ein ganz eigenartiges Aussehen aus, das eine Verwechslung mit Abszessen von vornherein ausschloß. Ich darf bezüglich der Einzelheiten auf meine damals gemachten Angaben verweisen. Jedenfalls wäre es wünschenswert gewesen, daß diese Abszesse auch kulturell auf die Anwesenheit etwaiger anderer Mikroben untersucht worden wären. Aus dem Fehlen entsprechender Angaben darf wohl geschlossen werden, daß das nicht geschehen ist, und es bleibt somit hier der Einwand, daß doch vielleicht eine Sekundärinfektion mit pyogenen Mikroben stattgefunden hat.

Nichtsdestoweniger bin ich mit Rolly der Ansicht, daß hier der B. pyocyan. als Erreger des tödlich verlaufenen Leidens in Betracht kommt und bin geneigt, mit Rolly den Fall als Beweis dafür anzusehen, daß dieser Bac. auch bei Erwachsenen zu das Leben bedrohenden Erkrankungen führen kann. Freilich bin ich, abweichend von Rolly, der Überzeugung, daß hier eine Schwächung des Organismus vorgelegen hat, da es sich um eine mit einem alten Klappenfehler behaftete Patientin handelte, bei der durch die Sektion außerdem die Anwesenheit eines Plazentarpolypen und damit das Bestehen eines weiteren Locus minoris resistent. festgestellt wurde. Es würde also der Fall meines Erachtens in dem Sinne zu deuten sein, daß auch hier, wie bei dem Gros der sonst bekannt gewordenen Fälle, sie mögen Kinder oder Erwachsene betroffen haben, sich die Infektion in einem nicht mehr völlig gesunden und in seiner Widerstandsfähigkeit herabgesetzten Organismus abgespielt hat.

Im Jahre 1907 berichtet Stabsarzt Hübener über einen Fall von Pyocyaneus-Sepsis[1] bei einem Gardegrenadier. Es bestand bei dem Patienten Druckempfindlichkeit des Beckens, die zu einem operativen Ein-

[1] *Deutsche Medizin. Wochenschrift.* Bd. XX. S. 803.



griff Anlaß gab. Man gelangte nach Durchtrennung des Glutaeus maximus in der Gegend des Kreuzbeins in eine Eiterhöhle, in deren Grund rauher, von Periost entblößter, Knochen lag. Unter meningitischen und allgemein septischen Erscheinungen erfolgte der Tod nach etwa drei Wochen. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters ergab eine Reinkultur des Bac. pyoc. Auch in mehrfach vital untersuchten Blutproben wurde er allein gefunden, ebenso in dem durch den Katheter entleerten Urin. Das 14 Stunden a. m. entnommene Blut enthielt auch Staphylokokken. — Die Sektion ergab eine eitrige Meningitis, Abszesse in beiden Nieren, die bis erbsengroß, grüngelb, an ihrem Rande noch einen feinen roten Saum erkennen ließen. Die Abszeßhöhle am Kreuz- und Darmbein mit frischen Granulationen ausgefüllt, der Knochen zeigte keine pathologischen Veränderungen. Aus dem Eiter der Hirnhäute und Nierenabszesse ließ sich der Bac. pyoc. in Reinkultur züchten. Bei Ausstrichen aus Leber, Milz, Nieren und Herzblut wuchsen außerdem Staphylokokken.

Über den Modus der Infektion äußert sich der Verfasser gar nicht. Es fehlen auch Angaben darüber, ob eine Durchsägung des Knochens stattgefunden hat, und es erscheint durchaus unaufgeklärt, worauf jener operativ eröffnete, bis auf das vom Periost entblößte rauhe Kreuzbein reichende Abszeß zurückzuführen ist. Es ist ferner nicht ersichtlich, ob zwischen diesem großen Eiterherd und der eitrigen Meningitis irgend ein Zusammenhang bestanden hat. Man ist also in dieser Beziehung auf Vermutungen angewiesen. Am naheliegendsten wäre es, sich vorzustellen, daß eine Osteomyelitis des Kreuzbeins zur Entstehung der Meningitis Anlaß gegeben hat. Immerhin müßte es als ein ungewöhnlich seltenes Ereignis bezeichnet werden, daß eine Osteomyelitis durch den Bac. pyoc. verursacht worden ist. Mir selbst stehen, obwohl ich eine große Zahl von Osteomyeliten der verschiedensten Knochen, darunter auch mehr als $^1/_2$ Dutzend der Wirbel gesehen und eingehend bakteriologisch untersucht habe, ähnliche Erfahrungen nicht zu Gebote.

Komplizierend und für die Beurteilung des ganzen Falles sehr störend ist aber die, allerdings erst einen halben Tag a. m. festgestellte, Anwesenheit von Staphylokokken, also echten Eitererregern im Blut, die bei der Sektion dann auch aus den verschiedensten Organen gezüchtet wurden. Es muß ferner mehr als auffallend erscheinen, daß, obwohl aus Leber, Milz und Nieren Staphylokkoken kultiviert wurden, die in diesem Organ vorhandenen Abszesse nur den Bac. pyoc. enthielten. Die Schilderung der histologischen Befunde ist etwas summarisch gefaßt und beschränkt sich, speziell hinsichtlich des Bac. pyoc., auf die Angabe, daß in dem veränderten Gewebe sich bei fast allen Schnitten kleinere Stäbchen in geringerer oder größerer Anzahl fanden. „Die Nierenherde bestanden aus

eitrigen Detritusmassen, die von nekrotischem Gewebe umgeben waren." Man wird zugeben müssen, daß ein solcher Befund sich mit der makroskopischen Beschreibung der als Abszesse angesprochenen Nierenherde sehr wenig in Einklang bringen läßt.

Der Fall weist also sowohl in bakteriologischer, als anatomisch-histologischer Beziehung gewisse Lücken und Widersprüche auf, so daß es schwer ist, ihn im Sinne des Autors zu deuten. Ich nehme in dieser Beziehung einen andern Standpunkt ein, wie M. Hirschberg, der gelegentlich der Mitteilung eines Falles von „akuter Orchitis durch Pyocyaneus-Infektion"[1] den Hübenerschen Fall als einen solchen hinstellt, der „allen Anforderungen, die man an den Beweis für die Bedeutung des Pyocyaneus als Krankheitserreger stellen mag, gerecht geworden ist".

Einer besonderen Erwähnung wert scheint mir ein von P. Sudeck i. J. 1909 veröffentlichter „Fall von Pyocyaneus-Allgemein-Infektion".[2] Er betrifft eine 34jährige, mit Krampfadern behaftete Wärterin. Seit Anfang des Jahres 1907 fühlte sich Patientin nicht wohl. Es waren vage Erscheinungen, unter denen allgemeine Gliederschmerzen im Vordergrunde standen. Nach 4—6 Wochen wurde Patientin durch die allmählich schmerzhaft gewordenen Krampfadern gezwungen, sich zu legen. Namentlich rechts in der Mitte des Oberschenkels und links im unteren Drittel desselben, sowie im oberen Drittel des Unterschenkels zeigten sich harte, thrombrosierte, mäßig schmerzhafte Knoten und Rötung der Haut. Am 23. Tage nach der Aufnahme fühlte sich einer der thrombosierten Knoten weich an, und das durch Probepunktion entleerte „rahmartig zerfallene, schokoladenfarbige Blut" zeigte den Bac. pyoc. in Reinkultur. 6 Tage später wurde der gleiche Befund erhoben. „Nach weiteren 5 Tagen wurde eine Blutentnahme aus der Vena median. des linken Ellbogens vorgenommen und es fanden sich auch im kreisenden Blut einige Bazillen." Allmählich erfolgte vollkommene Heilung.

Sudeck faßt den Fall als „eine sicher bewiesene, ganz unkomplizierte Allgemeininfektion durch Pyocyaneus-Bazillen mit Lokalisation in den Krampfadern der Vena saphen. magna" auf und hält es für „am wahrscheinlichsten", daß die Bazillen den Weg ins Blut durch die Atmungsorgane gefunden haben. . . . „Freilich läßt sich die Annahme einer lokalen Infektion an den unteren Extremitäten nicht von der Hand weisen." Ich halte die letztere Erklärung für sehr viel näherliegend und glaube, daß wir es mit einer durch den Bac. pyoc. veranlaßten lokalen Wirkung auf einen Varix zu tun haben, der, vorher thrombiert, durch Invasion des

[1] *Deutsche Medizin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 43. S. 1782.

[2] *Münchener Medizin. Wochenschrift.* 1909. Nr. 36.



Bac. zur Erweichung gekommen ist. Dadurch ist dann eine vorübergehende Bakteriämie herbeigeführt worden. Eine Schädigung innerer Organe hat sich trotzdem nicht angeschlossen, und diesem Umstand hat es wohl die Patientin zu verdanken, daß sie mit dem Leben davon gekommen ist. Man geht vielleicht mit der Annahme nicht fehl, daß es sich um eine übrigens gesunde Person gehandelt hat, und daß deshalb der in der Blutbahn kreisende Bacillus keine Gelegenheit fand, irgendwo festen Fuß zu fassen. Auch von diesem Gesichtspunkt aus scheint mir der Sudecksche Fall lehrreich.

Anderweitigen Mitteilungen über Fälle von Pyocyan.-Bakteriämie und sogen. Pyocyan.-Sepsis bin ich weder in der einheimischen noch in der ausländischen Literatur[1] begegnet und kann daher jetzt zu dem Bericht über mein eignes, im Laufe der letzten Jahre von mir beobachtetes Material schreiten.

1. 7monat. ♂ Sch.[2]; aufgenommen 28. I. 06, † 2. II. 06. Seit 8 Tagen unruhig, weinerlich, schlechter Appetit. Blaß, gedunsen, Ödem der unteren Extremitäten; hochfieberhaft bis zum Tode, Urin trübe, mikroskopisch reichlich weiße, weniger rote Blutkörperchen, keine Zylinder. **Diagnose**: Pyelitis, Cystitis, Nephritis. Urin dauernd trübe, eiweiß- und bluthaltig. Mikroskopisch zahlreiche Zylinder. 1. II. zeitweise somnulent; 2. II. Erbrechen, klonische Zuckungen an Extremitäten Kopf, Rumpf. Cyanose, Lungenödem. Die **Sektion** (189. 06) ergab Bronchopneumonien in beiden Lungen und multiple Schleimhautnekrosen im Magen. Kulturell: im Blut Pyocyaneus + Streptokokken, im Mittelohr desgleichen, in den Wirbeln Bac. pyoc. in Reinkultur.

Die mikroskopische Untersuchung der Magenherde zeigt auf die Schleimhaut lokalisierte, zum Teil nicht einmal deren ganze Dicke betreffende miliare Nekrosen, die zu den betreffenden Gebieten gehörenden, arteriellen Gefäße aufs dichteste von Bazillen besetzt. Mit der Zunahme des Kalibers der von den Bazillen okkupierten Arterien nimmt auch die Dicke der Herde zu. An Stellen, an denen sich die Bakterienansiedelung nur auf bestimmte kapillare Bezirke beschränkt, sind bald mehr die oberflächlichen, bald mehr die tieferen Schichten der Mucosa der Nekrose verfallen. Am empfindlichsten verhalten sich die drüsigen Elemente der Magenschleimhaut. Die Kerne der Magendrüsen verlieren ihre Färbbarkeit, benachbarte Drüsen verschmelzen miteinander zu einer mehr weniger homogenen trüben Masse, innerhalb deren man noch Kerntrümmer und Bazillenschwärme wahrnimmt. In der Nachbarschaft solcher Herde ist die Magenwand ganz normal.

Epikritisch ist zu dem Fall wenig zu bemerken. Das Kind ist seiner Bronchopneumonie erlegen. Zweifelhaft muß der Entstehungsmodus der Nekroseherde im Magen erscheinen. Da das Leichenblut Pyoc.-Bazillen

[1] Eine Zusammenstellung derselben findet sich bei **H. H. Waite**, Contribution to the Study of Pyocyan. Infections with a report of two rare cases. *Journal of infectious Diseases*. Vol. V. No. 5. p. 542 ff. Chicago 1908. — Allgemeine Gesichtspunkte behandelt die Arbeit nicht.

[2] Für die klin. Notizen bin ich meinen Eppendorfer Kollegen zu Dank verpflichtet.



enthielt, ist die Möglichkeit einer Einschleppung in die Magenwand nicht von der Hand zu weisen. Es steht aber auch nichts der Annahme entgegen, daß der Bac. pyoc. direkt in den Verdauungskanal eingedrungen ist, sich im Magen etabliert und zur Bildung der Nekroseherde geführt hat. Die Krankheitserreger würden dann erst sekundär in die Blutbahn eingeschwemmt worden sein.

2. Frau M. 30 Jahre, aufgenommen den 14. IV. 09. †. 1. V. 09. Patientin wird mit Erscheinungen von Kehlkopf-, Lungen- und Darmtuberkulose aufgenommen, hat dauernd hektisches Fieber und geht, ohne daß eine Änderung des Zustands eintritt, nach 17tägigem Aufenthalt zugrunde.

Die Sektion (917. 09) ergibt eine schwere Tuberkulose der Lungen mit Kavernenbildung. An der Luftröhre wird folgender Befund erhoben: Ziemlich genau in der Mitte zwischen Epiglottis und Bifurkation zeigt die Schleimhaut einen von oben nach unten 4 cm messenden, im oberen Drittel zirkulär ausgebreiteten, weiter abwärts nur $^2/_3$ der linken Wand einnehmenden, schmutzig-gelbgrauen Bezirk, der sich nach unten mit strahlig-zackigen Ausläufern in die normale Umgebung verliert und in seinen unteren $^2/_3$ von einem breiten roten Hof umgeben ist.

Ein gleichfalls überraschendes Bild liefert die Untersuchung des Dickdarms. Neben einer größeren Zahl meist rundlicher und längsovaler, von zackigen Rändern begrenzter, mit speckigem Grunde versehener Geschwüre ist die Schleimhaut eingenommen von isoliert und in Gruppen zusammenstehenden, gelben, stecknadelkopf- bis linsengroßen, etwas prominierenden, vielfach rot umränderten Knötchen, die nirgends ulzeriert sind, und auf den ersten Blick als etwas durchaus Fremdartiges, nicht zum Bild der Tuberkulose Gehöriges imponieren, ohne daß es möglich gewesen wäre, bei der makroskopischen Betrachtung zu einer bestimmten Auffassung zu gelangen.

Das Mikroskop gab sowohl hinsichtlich der an der Trachea, als am Dickdarm festgestellten Veränderungen befriedigenden Aufschluß.

Luftröhre. Die für das bloße Auge schmutzig-gelben Partien setzen sich aus fleckig-streifigen Herden zusammen, die teils in der Fläche, teils in der Tiefe durch unregelmäßig geformte zapfen-, strang- und astartige Ausläufer untereinander in Verbindung stehen und sich bis ins Perichondrium erstrecken. Die übersichtlichsten Bilder liefern Orceïn-Methylenblauschnitte. An ihnen erkennt man, daß der Prozeß am diffusesten an den oberen, dicht unter der elastischen Grenzlamelle gelegenen, Schleimhautschichten fortgeschritten ist, und daß hier zusammenhängende Bezirke der Nekrose verfallen sind. Diese Schichten charakterisieren sich durch den bekannten schmutzigblauen Farbenton, der auf einer gleichmäßigen Imbibition des gequollenen, nekrotischen Gewebes mit Methylenblau beruht. Nur die hier verlaufenden Gefäße heben sich durch scharfe Tinktion ihrer elastischen Elemente gut von der Umgebung ab. Soweit Schleimdrüsen vorhanden sind, erweisen auch sie noch eine gut kenntliche Struktur. Nur das die einzelnen Drüsenbläschen trennende Zwischengewebe ist stellenweise gleichfalls nekrotisch. Hier und da sieht man auch einen etwas stärkeren Reichtum an lymphozytären Elementen, nichts von Eiterzellen. An den, die größeren Gefäße mantelartig umgebenden, blauen Säumen erkennt man bei Betrachtung



mit Immersion in Schwärmen angesiedelte Bazillen in solcher Dichte, daß die äußeren Gefäßwandschichten einschließlich der Media nahezu unkenntlich sind.

Dickdarm: Die bei der makroskopischen Betrachtung als gelbe Knötchen imponierenden Herde erweisen sich mikroskopisch als nekrotisches Gewebe, das teils unterhalb der Muscul. mucosae gelegen ist, teils die ganze Dicke der Schleimhaut mit Muscul. mucosae und submuköser Schicht betrifft. Einzelne dieser Herde haben eine mehr kugelige, andere eine mehr keilförmige Gestalt mit, nach der Schleimhautoberfläche gerichteter, Basis. Sitzt an einer solchen Stelle ein Lymphknötchen, so ist auch dieses mit in die Nekrose einbezogen, andere Male ist es, wenigstens zum Teil, erhalten. Hat die Nekrose auf die Schleimhaut übergegriffen, so sind auch die in ihr verlaufenden Lieberkühnschen Drüsen dem Tode verfallen, so daß man ein im ganzen strukturloses, noch Kernreste enthaltendes, bei Färbung mit polychromem Methylenblau schmutzigblau tingiertes Gewebe zu sehen bekommt, in dem sich dunkelblau umsäumte Lumina, schon bei schwacher Vergrößerung als durchschnittene Gefäße kenntlich, deutlich abheben. Bei Betrachtung mit Immersion überzeugt man sich ohne weiteres, daß, den dunklen Begrenzungen entsprechend, dichte Bazillenmassen in der Gefäßwand sitzen, die sich gegen das umgebende Gewebe in allmählich lockerer zusammenhängende Schwärme auflösen, um sich in etwas weiterer Entfernung von den Gefäßen vollkommen zu verlieren.

Die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten Geschwüre wurden mikroskopisch sowohl ihrer geweblichen Zusammensetzung nach, als durch den Nachweis von Tuberkelbazillen, als echt tuberkulöse erkannt.

Nach dem vorstehend geschilderten histologischen Befund kann es, ganz besonders unter Berücksichtigung der sich auf die Gefäßwand beschränkenden Lokalisation jener, in ihrer Form dem Bac. pyoc. entsprechenden, Stäbchen, keinem Zweifel unterliegen, daß wir hier einen durch diesen Bacillus verursachten, an der Luftröhre mehr flächenhaft ausgebreiteten, im Dickdarm in Form distinkter Herde sich präsentierenden, mit Gewebsnekrose einhergehenden Prozeß vor uns haben, der mit dem schweren Grundleiden der Patientin nichts zu tun hat. An der Luftröhre fehlten auf den Tuberkelbacillus zurückzuführende Veränderungen überhaupt. Auf der Dickdarmschleimhaut ließen sich solche schon mit dem bloßen Auge erkennen und von vornherein von jenen makroskopisch nicht zu deutenden, als verschieden große Flecke und Knötchen imponierenden, gelben Herden unterscheiden. Diese verdankten ihre Entstehung dem massenhaften Eindringen jener Stäbchen in die, die betreffenden Gewebsbezirke versorgenden, Gefäße. Hier sind wir, wie ich meine, auch ohne Heranziehung des Kulturverfahrens, lediglich auf Grund des mikroskopischen Befundes, vor allem durch den Nachweis der strengen Lokalisation der, auch morphologisch den Pyoc.-Baz. gleichenden, Stäbchen zu der Diagnose einer Pyocyaneus-Infektion von Luftröhre und Darm berechtigt. Im Blut wurden

Pyoc.-Baz. nicht gefunden. Es erscheint daher durchaus naheliegend, daß hier die Erreger per vias naturales, auf dem Wege der Aspiration und Deglutition, wahrscheinlich mit dem Sputum in den Respirations- und Verdauungstrakt eingedrungen sind und sich auf der Schleimhaut der Trachea und des Dickdarms, unter Produktion der geschilderten eigenartigen Herde, angesiedelt haben.

3. Dieser Fall betrifft einen 17jähr. Knaben, bei dem wegen Peritonit. diffusa ex appendicit. am 22. VI. 10. die Laparotomie mit Appendektomie vorgenommen wurde. An den Bauchdecken stieß sich die Haut mit der unterliegenden Faszie ab. In der Bauchhöhle kommt es zur Ansammlung aashaft stinkenden Eiters, der sich aus einer ins kleine Becken führenden, trichterförmigen Öffnung entleert. Dabei bestehen profuse Durchfälle. Am 3. VII. wurde Patient wegen der bestehenden intensiven Eiterung in ein permanentes Wasserbad gebracht und starb am 8. VII. Die Sektion (1363. 09) ergab keine, für die Beurteilung des Falles in Betracht kommende Befunde. Ich beschränke mich deshalb hier auf die an der Haut festgestellten Veränderungen, über die in der Krankengeschichte nichts erwähnt ist.

An den Beugeseiten der Arme, an beiden Brustseiten, vereinzelt auch an der Stirn und an den Oberschenkeln, finden sich kreisrunde, blaurote, etwas prominente Stellen, die teils ein Bläschen mit klarem Inhalt tragen, teils zentral exkoriiert sind. Auf dem Durchschnitt erkennt man, daß die Haut in ihrer ganzen Dicke geschwollen, grauweiß und von zahlreichen Blutpunkten durchsetzt ist. In beiden Achselhöhlen stehen die beschriebenen Effloreszenzen so dicht, daß die Haut schmutzig blaurot gefärbt und feucht ist.

Eine Deutung dieser eigenartigen Hauterkrankung vermochte ich nicht zu geben und suchte daher durch das Mikroskop Klarheit zu gewinnen. Zur Untersuchung verwendete ich zwei der erwähnten, quaddelartigen Herde, a) einen größeren, mehr keilförmigen, der an seiner der Hautoberfläche zugekehrten Basis 1 cm, von da bis zur Spitze des Keils 0·5 cm mißt, b) einen mehr kugeligen, von 0·4 cm Durchmesser. Der histologische Befund ist bei beiden im wesentlichen der gleiche, wenn auch nicht völlig übereinstimmend.

An dem größeren Herd ist es zu einer handschuhfingerförmigen Abhebung der Oberhaut, namentlich an den seitlichen Partien der Keilbasis, gekommen, wobei indes durch pfeilerartige Verbindungen der, zu langen protoplasmatischen Massen ausgezogenen, Retezellen ein Zusammenhang mit den Papillenspitzen unterhalten wird. Stellenweise fehlt die Oberhaut ganz. An mit Eosin-Hämatoxylin schmutzig blaurot, mit Methylenblau verwaschen schmutzigblau gefärbten Schnitten überzeugt man sich, daß nur die Knäuel- und Talgdrüsen in ihrer Struktur gut erhalten sind. Das schmutzige Kolorit hat hauptsächlich das lockere Unterhautgewebe angenommen, innerhalb dessen sich (an Methylenblauschnitten) zahlreiche, quer- und schräggetroffene Gefäße mit ihren dunkelblau konturierten Wandungen abheben. Diese sattblaue Färbung ist bedingt durch, die Gefäßwand aufs dichteste durchsetzende, Bakterienschwärme, welche bis ans Endothel heranreichen und dadurch die Wandstruktur völlig verdecken. Das Unterhautgewebe erscheint gequollen,



mit einem, die schmutzigblaue Färbung veranlassenden, homogenen Material durchtränkt. Irgendwelche freie Exsudatmassen zelliger oder fibrinöser Natur fehlen. Die zelligen Elemente des unmittelbar an den Nekroseherd grenzenden Bindegewebes sind stellenweise etwas geschwollen.

An dem kleineren kugeligen Herd bestehen ganz ähnliche Veränderungen. Die Ablösung der Haut fehlt hier. Dagegen läßt sich ein, sonst bei keinem der untersuchten Fälle nachweisbarer, Befund erheben, der einen in den untersten Schichten des Herds gelegenen Arterienast betrifft. An diesem ist es, abgesehen von der Ansiedelung der Bazillen in den adventitiellen Schichten der Wand, zu einem, zwischen Media und Intima gesetzten, aus ein- und mehrkernigen Leukozyten bestehenden Exsudat gekommen, das nicht allenthalben die ganze Zirkumferenz dieses Astes einnimmt und zu einer spaltförmigen Verengerung des Arterienlumens geführt hat. Die elastischen Bestandteile des Gefäßes sind nicht abnorm.

Die geschilderten Veränderungen sind so charakteristisch, daß sie mit absoluter Sicherheit die Diagnose auf eine, durch den Bac. pyoc. verursachte Hauterkrankung zu stellen gestatten. Für diese Auffassung spricht vor allem die Ansiedelung der Bazillen in den Gefäßwandungen, die hier in einer ganz besonderen Reichhaltigkeit erfolgt ist, sowohl was die Menge der eingedrungenen Bazillen, als auch die Anzahl der von ihnen okkupierten Arterienästchen betrifft. Daraus erklärt sich auch ungezwungen die verhältnismäßig große Ausdehnung der einzelnen Kranheitsherde, besonders auch die Tiefe, bis zu der die Gewebsnekrose erfolgt ist. Widerstandsfähig haben sich nur die Anhangsgebilde der Haut, die Talg- und Knäueldrüsen, erwiesen, die, wie in anderen Fällen, völlig normale Zeichnung mit wohlerhaltener Kernfärbung zeigten.

Was die Art der Infektion in diesem Falle anlangt, so erscheint es naheliegend, an ein Eindringen des Bac. pyoc. von der Hautoberfläche aus zu denken. Die profuse Absonderung aus der großen Bauchwunde hat, zumal bei dem, während der letzten Tage im Wasserbett liegenden. Patienten Anlaß zu einer dauernden Bespülung der gesamten Hautoberfläche mit Eiter gegeben, und es ist wohl keine gewagte Annahme, wenn man sich vorstellt, daß hier der Eiter Pyocyan.-Baz. beherbergte, die dann mit dem Wasser allerorts in direkten Kontakt mit der, durch den Aufenthalt im Wasserbade erweichten, gequollenen und auf diese Weise für das Haften von Krankheitserregern besonders empfänglichen Oberhaut gebracht worden sind. So würde sich die ungewöhnlich starke Ausbreitung des Exanthems über die verschiedensten Regionen des Körpers in einfachster Weise erklären. Die inneren Organe boten zudem keinerlei, auf eine Pyocyaneus-Infektion hinweisende, Veränderungen und das Leichenblut enthielt nichts von Pyoc.-Baz. Der Fall würde also als Paradigma für eine schwere ektogene, durch Pyoc.-Baz. veranlaßte Hauterkrankung anzusehen sein.



4. 2monat. ♀ R. Aufgenommen am 12. VIII. 10. Seit 14 Tagen Erbrechen und Durchfall. Furunkel des behaarten Kopfes. Während des 14tägigen Krankenhausaufenthalts schwankt die Temperatur zwischen 40 und 37·4. An den Schenkelbeugen ausgebreiteter Intertrigo. Andauernd Zunahme der Furunkel. Tod. Sektion (1633. 10). An den verschiedensten Stellen der Haut teils eröffnete, teils uneröffnete Abszesse, außerdem nekrotische Partien und Geschwüre. Sagokornartige Schwellung der solitären Knötchen des Dickdarms. Auf der Magenschleimhaut zahlreiche, kleine stecknadelkopfgroße, grauweiße Flecke mit hämorrhagischer Randzone, teils einzeln stehend, zum größten Teil konfluierend (Schädelsektion nicht ausgeführt, weil ein Zusammennähen der erkrankten Kopfhaut nicht möglich gewesen wäre).

Die mikroskopische Untersuchung der erkrankten Magenstellen zeigt, daß es sich um auf die Schleimhaut beschränkte Nekrosen handelt, die vor allem die Magendrüsen betreffen. Jede Gewebszeichnung fehlt, man erkennt nur verschieden große, rundliche, blaugefärbte, tropfenförmige Chromatinbröckel. Die zu solchen Herden gehörigen Gefäßäste sind in ihren Wandungen aufs dichteste von Bakterien besetzt, bei völliger Freilassung des Lumens. An anderen, gleichfalls auf die Schleimhaut beschränkten, Herden ist noch etwas Drüsenzeichnung wahrzunehmen. An solchen Stellen zeigt sich, daß die Gefäße der Submucosa und Muscularis mucosae frei sind, und die bazilläre Infiltration lediglich die in der Mucosa verlaufenden Kapillaren betrifft. In einer größeren, parallel zur Oberfläche verlaufenden, Arterie der Submucosa ist es zu einer etwas reichlicheren Anhäufung von weißen Elementen im Lumen gekommen, ohne daß dieses völlig verlegt ist. Die bakteriologische Blutuntersuchung ergab die Anwesenheit von Streptokokken in Reinkultur.

5. $4^1/_2$ monat. ♀. Leider ist mit dem Krankenblatt auch das Sektionsprotokoll verloren gegangen, so daß ich ausführlicher nur über den mikroskopischen Befund von der Haut berichten kann. Über den Sitz und die Ausdehnung der Hautaffektion kann ich aus dem angegebenen Grunde keine Angaben machen. Im Blut fand sich Bact. coli haemolyticum in Reinkultur.

Die Obduktion (W. 465. 11) ergab als Todesursache: Colitis exulcerans und multiple Leberabszesse. Der zur Untersuchung verwendete Hautherd ist 5 ^{mm} breit, 2 ^{mm} dick, hört nicht scharf begrenzt nach unten auf, sondern entsendet kurze ästige Ausläufer in das Unterhautgewebe. Nur in der Umgebung dieser unteren Abschnitte des Herds ist es zu einer stärkeren Schwellung der fixen Bindegewebszellen und zu umschriebener Anhäufung von Leukozyten gekommen. In den oberen Bezirken des Herds überwiegen die nekrotischen Vorgänge. Vor allem an Methylenblauschnitten fällt hier die diffus schmutzigblaue Färbung des kollagenen Gewebes auf. Die bindegewebigen Bestandteile der Papillen sind gleichfalls geschwollen, der Zusammenhang zwischen Oberhaut und Papillarkörper ist gelockert. Die größeren und kleineren Blutgefäße in der erkrankten Hautpartie erscheinen an Methylenblauschnitten tiefdunkelblau konturiert, was durch Ansiedlung der, den Farbstoff besonders festhaltenden, Pyocyan.-Bazillen in den adventitiellen und periadventitiellen Wandschichten bewirkt ist. Zum Teil liegen Bazillen auch in den die Fettläppchen der Subcutis trennenden bindegewebigen Septen. In einem tieferen Arterienast ist es, ganz ähnlich wie



bei Fall 3, zu einem, nicht die ganze Zirkumferenz einnehmenden, Exsudat zwischen Media und Intima und dadurch zu einer Beeinträchtigung des Gefäßlumens an dieser Stelle gekommen. In einzelnen Arterienästen enthält das Lumen auch etwas dichtere Anhäufungen von Leukozyten, ohne daß eine lokale Verstopfung derselben herbeigeführt ist.

Nach den, speziell bei Fall 3, gemachten Bemerkungen kann ich mich hier kurz fassen und auf die Bemerkung beschränken, daß der Prozeß in der Haut, wie aus dem Fehlen von Pyocyan.-Bazillen im Blut geschlossen werden darf, als ektogen entstanden, mit dem Grundleiden, das den Tod des Kindes herbeigeführt hat, in keinem Zusammenhang stehend aufzufassen ist. Das Auftreten bei einem, durch eine schwere Darmaffektion sehr heruntergekommenen, Säugling bestätigt die sonst in dieser Beziehung gemachten Erfahrungen.

6. 9monat. ♀ Br.; aufgenommen 1. VI. 11. † 20. VIII. 11. Schlecht genährtes Kind. Haut blaß, mit zahlreichen kleinen Furunkeln bedeckt. Anfangs fieberhaft, dann längere Zeit fieberlos; die letzten Wochen unregelmäßig fiebernd. Hustet seit längerer Zeit. Vom 16. VII. ab Durchfälle. Im weiteren Verlauf Furunkulose im Vordergrund stehend, besonders im August viele Hinterkopfabszesse inzidiert. 15. VIII. starke Bronchitis. 19. VIII. Schwellung des Gesichts auf der Seite, wo das Kind liegt, Ödem an den abhängigen Körperteilen. 20. VIII. Tod. Sektion (1754. 11) Rhachitis, tuberkulöse Lungenherde, Verkäsung der Lymphdrüsen in der Bifurkation der Luftröhre, Schwellung der Lymphknötchen im Ileum und Colon. Verkäsung der mesenterialen Lymphdrüsen.

An den Oberschenkeln, der Bauchhaut, dem Rücken und der Kopfhaut finden sich mehrere, bis pfenniggroße Stellen, an denen die Haut flach vorgewölbt, gerötet und infiltriert ist. Die Oberhaut ist zum Teil blasig abgehoben, zum Teil eingerissen. Auf Durchschnitten zeigt sich das Gewebe schmutzig grau. In den gleichen Körpergegenden sitzen rundliche bis pfenniggroße Hautdefekte, deren Rand hart und gerötet und deren Grund eitrig belegt ist.

Die makroskopische Beurteilung dieser eigenartigen Hauterkrankung stieß auf große Schwierigkeit. Das eine war klar, daß sie mit den in der Krankengeschichte erwähnten „Furunkeln" nichts zu tun hatte. Der Durchschnitt der einzelnen Herde zeigte nichts von Eiter. Auch hier war von der bakteriologischen und histologischen Untersuchung Aufschluß zu erwarten. Nach Abbrennen der Oberfläche wurde aus den tieferen Gewebsschichten Material abgekratzt und auf Glyzerinagar übertragen. Es entwickelten sich zahlreiche Kolonien von als Pyocyaneus-Baz. identifizierten Stäbchen. Es blieb indes immer noch der Einwand, daß es sich um harmlose, lediglich auf der Hautoberfläche gelagerte, Schmarotzer handelte, die mit den eigentlichen Krankheitsherden nichts zu tun hatten. Deshalb mußte die histologische Untersuchung die Entscheidung liefern. Dabei wurde Folgendes festgestellt:

Der zur Untersuchung verwendete Herd präsentiert sich als exquisiter, mit der Basis gegen die Oberfläche, mit der Spitze gegen das Unterhaut-



gewebe gerichteter Keil, dessen Höhe 6 mm, dessen Breite 14 mm beträgt. An Eosin-Hämatoxylinschnitten erscheint er tiefblau tingiert, wobei der Papillarkörper nur teilweise an der Blaufärbung beteiligt ist. Die Knäueldrüsen sind innerhalb der blaugefärbten Drüsen noch als solche zu erkennen, ebenso Gefäße, deren Wandungen von breiten, blauen Säumen umgeben sind. Stellenweise ist es zur Extravasatbildung im Gewebe, zum Teil auch in Gefäßwandschichten gekommen. Die Umgebung ist ödematös, die fixen Gewebszellen geschwollen, nur ganz vereinzelt erkennt man Leukozyten, die nie zu größeren Herden vereinigt sind. Das elastische Gewebe bietet durchaus normale Verhältnisse. Die Oberhaut ist in toto vom Papillarkörper abgehoben, so daß die Papillenspitzen bloßliegen. Die den Papillarkörper durchziehenden Kapillaren zeigen vielfach geschwollene Endothelien und enthalten zum Teil etwas zahlreichere, meist einkernige, weiße Zellen, während andere von Blut strotzen. An guten, mit Methylenblau intensiv gefärbten, Schnitten heben sich von dem diffus schmutzigblau erscheinenden Grund zahlreiche quer, schräg oder längs getroffene Arterien- und Venenästchen durch tiefdunkelblaue, ihren Konturen entsprechende, Säume ab. Bei Immersionsbetrachtung erkennt man, daß hier die Wandschichten aufs dichteste von Bazillenschwärmen eingenommen sind, die die Struktur der Gefäßwand vollkommen verdecken. Auch unterhalb der unteren Begrenzung des Herdes findet man in dem Fettgewebe noch einzelne Gefäße in der gleichen Weise von Bazillen okkupiert und die in der Umgebung zwischen den Fettträubchen verlaufenden Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt.

Wir haben hier eine, ausschließlich auf die Haut beschränkte, bei einem schwer tuberkulösen Kind zur Entwickelung gelangte Erkrankung vor uns, wie sie als für den Bac. pyoc. typisch angesehen werden kann. Die Krankengeschichte erwähnt nichts von dieser Hautaffektion, und doch muß sie schon längere Zeit bestanden haben. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die bei der Sektion gefundenen, bis pfenniggroßen Hautdefekte nur spätere Stadien des gleichen Prozesses darstellen. Mit den klinisch beobachteten „Furunkeln" haben sie m. E. nichts zu tun. Der Verlauf dieser, ja fälschlich als Furunkel bezeichneten, Erkrankung ist ein durchaus anderer und führt nicht zu Substanzverlusten der geschilderten Art. Die Entstehung dieser in unserem Falle ist vielmehr ungezwungen auf eine Abstoßung der, durch Invasion des Bac. pyoc. zur Nekrose gebrachten, Hautstellen zurückzuführen. Daß die Hauterkrankung als eine ektogene aufzufassen ist, dürfte gleichfalls nicht zu bezweifeln sein. Als Stütze für diese Auffassung ist, wie ich glaube, das Fehlen von Pyc.-Baz. im Blut anzuführen, in dem nur Streptokokken nachgewiesen wurden. Die Anwesenheit solcher bei einer schwer tuberkulösen Erkrankung der Lunge ist nichts Ungewöhnliches.

7. 23jähr. ♀; aufgenommen 15. VIII. 11. † 28. VII. 11. An unkompliziertem Typhus behandelt. Die Krankengeschichte ergibt nichts für die Beurteilung des Falles Wesentliches. Ich beschränke mich daher auf die



Wiedergabe des Sektionsbefundes, soweit dieser für die uns hier interessierende Frage in Betracht kommt. Die Autopsie (S. 1816/1911) ergibt abgesehen von schweren, dem zweiten Stadium eines Abdominaltyphus entsprechenden, Darmveränderungen und abgesehen von einer echten Pneumonie des rechten Ober- und Mittellappens, folgenden Befund am weichen Gaumen: Tonsillen und Rachenschleimhaut stark hyperämisch, Uvula leicht ödematös. Auf der Hinterfläche des weichen Gaumens sieht man, ziemlich gleichmäßig über beide Hälften verteilt, die Uvula selbst freilassend, zahlreiche graugelbe, zum Teil konfluierte, nicht überlinsengroße, hier und da oberflächlich zerfallene, sonst glatte, etwas prominente Plaques. Kehlkopf und Trachea o. B.

Da es sich um einen Abdominaltyphus handelte, mußte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die geschilderten, an einer, durch einen gewissen Reichtum an lymphatischem Gewebe ausgezeichneten, Mucosa lokalisierten Krankheitsherde durch Typhusbazillen verursacht seien. Die bakteriologische Untersuchung mußte darüber Klarheit schaffen. A priori war es freilich wahrscheinlicher, daß wohl ein anderer Mikroorganismus zu den erwähnten Veränderungen am Gaumen geführt hat. Mir selbst waren wenigstens ähnliche, durch den Typhusbacillus veranlaßte, Läsionen an der Schleimhaut der Rachengebilde nie begegnet.

Nach Abglühen der Oberfläche wurde von einer Gruppe der in Rede stehenden Krankheitsherde Material abgekratzt und auf Glyzerinagar- und Drigalskiplatten verimpft mit dem Resultat, daß am nächsten Tage auf beiden Platten Pyocyan.-Baz. in absoluter Reinkultur gewachsen waren. Gleich eindeutig fiel die histologische Untersuchung aus.

Dabei ließ sich feststellen, daß es sich in der Tat um eine herdweise Nekrose des lymphatischen Gewebes in der Gaumenschleimhaut handelt mit praller Füllung der Kapillaren in der Umgebung. Die Nekrose ist am stärksten in den zentralen Abschnitten des Herds. Hier sind Einzelheiten nicht mehr zu erkennen. Macht man Serienschnitte, dann sieht man, daß von dem nekrotischen Centrum Ausläufer gegen die Oberfläche hin heranreichen, welche Verästelungen der, den Lymphknoten versorgenden, Arterien entsprechen. An solchen Stellen erweist sich die Gefäßwand in ihrer ganzen Dicke von Bazillen durchsetzt. An besonders dünnen Partien gewinnt man den Eindruck, daß sich zwischen den zelligen Elementen ein homogenes Exsudat angesammelt hat, das durch Methylenblau diffus hellblau gefärbt wird und das schmutzigblaue Kolorit des Gewebes bewirkt. Das Oberflächenepithel im Bereich der Herde fehlt, ist dagegen in der von Bakterien freien Nachbarschaft erhalten.

Der mikroskopische Befund deckt sich also bis in alle Einzelheiten mit den Ergebnissen, wie wir sie bei den, an anderen Organen durch den gleichen Bacillus verursachten, Prozessen, in der Haut, der Luftröhre,

dem Magen, dem Dickdarm, kennen gelernt haben, und zeigt, daß wir in der Lokalisation der Bazillen in der Gefäßwand ein in diagnostischer Beziehung für den Pyocyan.-Bac. ausschlaggebendes Kriterium besitzen.

Für die Beurteilung der Frage, ob die Infektion ektogen oder auf dem Blutwege erfolgt ist, erwähne ich, daß durch die bakteriologische Untersuchung des Bluts nur die Gegenwart von Typhusbazillen festgestellt wurde. Dagegen fanden sich im Wirbelmark neben diesen auch Pyoc.-Bazillen, während das Gehirn die letzteren in Reinkultur enthielt. Daß sie in Abstrichen aus den Krankheitsherden des Gaumens (ebenso wie in Schnittpräparaten) in Reinkultur gewonnen wurden, habe ich bereits erwähnt. Zeitweise müssen in der Blutbahn Pyoc.-Bazillen gekreist haben. Zu dieser Auffassung zwingt der Nachweis der Bazillen im Mark der Wirbel und im Gehirn. Ich bin aber der Ansicht, daß diese Bakteriämie erst als sekundäre aufzufassen ist, daß sich Pyoc.-Bazillen bei der schwerleidenden Typhuskranken zunächst ektogen am Gaumen eingenistet und, wie das Mikroskop gezeigt hat, zur Nekrose der Lymphknötchen der Gaumenschleimhaut geführt haben. Von hier aus konnten die Bazillen in die Blutbahn mühelos eindringen und in das Mark der Wirbel und ins Gehirn verschleppt werden. Bei der umgekehrten, in den Gaumenherden eine metastatische Affektion erblickenden, Annahme bliebe es unklar, von wo aus die Pyoc.-Bazillen ihren Einzug in den Körper gehalten haben. Bei der von mir gemachten Deutung wird der Verdauungskanal als Eintrittspforte angesehen, und es würde danach einleuchten, warum sich die Bazillen gerade an der Hinterfläche des weichen Gaumens, einer m. E. äußeren Einwirkungen wenig ausgesetzten und damit für eine Ansiedelung von Bakterien gewissermaßen disponierten, Stelle festgesetzt haben.

8. $1^3/_4$ jähr. ♀ H. Krankengeschichte leider nicht vorhanden. Sektion (2248. 11). 75 ^{cm} lange weibliche Leiche in überaus schlechtem Ernährungszustand. Haut fahl, trocken. An der Vorder- und Innenseite des rechten Oberschenkels drei scharfbegrenzte, prominierende, ovale, schmutzig blaurötliche, quaddelartige Erhebungen. Auf dem Durchschnitt sieht man, daß Haut- und Unterhautgebe mißfarben erscheinen, und daß die so veränderten Partien keilförmig in die Tiefe gehen. An einem dieser Herde ist das Gewebe erweicht, ohne daß es auf Druck gelingt, flüssigen Eiter zu entleeren. Im Ausstrichpräparat von der Schnittfläche des erweichten Herdes, ebenso wie in den, von solchen angelegten, Plattenkulturen auf Glyzerinagar und Drigalskiagar Pyoc.-Bazillen in Reinkultur. Leukozyten fehlen in dem Exsudatausstrich fast vollständig. Die Sektion ergibt übrigens eine schwere Tuberkulose mit Kavernenbildung in den Lungen. Verkäsung der Hilusdrüsen, linksseitige Nephrophthise, tuberkulöse Darmgeschwüre, doppelseitige Mittelohreiterung.



Ich habe in diesem Fall von Schnittuntersuchungen Abstand genommen, da ich nach dem Ergebnis der Kultur und nach den, bei der gleichen Hautaffektion an anderen Fällen gemachten, Erfahrungen die Diagnose durch den kulturellen Nachweis der Bazillen für genügend gestützt hielt. Der Fall ähnelt zudem dem unter Nr. 6 beschriebenen in jeder Beziehung. Auch hier ein schwer tuberkulöses Kind mit einer ganz analogen, nur weniger disseminierten, dafür aber an den Stellen ihres Sitzes sehr tiefgreifenden, durch den Bac. pyoc. bedingten, Hauterkrankung. Obwohl die Blutkultur hier die Anwesenheit des Bac. pyoc. (neben Proteus und Colibakt.) ergeben hat, glaube ich doch, daß eine Berechtigung, die Hautaffektion als eine metastatische aufzufassen, nicht vorliegt. Es erscheint mir natürlicher, anzunehmen, daß wir es auch hier mit einer ektogen entstandenen Erkrankung der Haut zu tun haben, an die sich erst sekundär die Pyocyaneus-Bakteriämie angeschlossen hat. Über den Zeitpunkt des Auftretens der Hautaffektion vermag ich leider nichts anzugeben, da alle klinischen Daten fehlen.

9. 3wöchiges ♀. An den Erscheinungen einer Gastroenteritis zugrunde gegangen. Sektion (2367. 11.). 50 ^{cm} lange, sehr magere Leiche. Von der dunkelrot gefärbten, etwas gefalteten Schleimhaut der Pars pylor. des Magens heben sich zahlreiche disseminierte, zum Teil auf der Höhe der Falten angeordnete, grauweiße, ziemlich scharf begrenzte, miliare bis mohnkorngroße, isoliert und in Gruppen stehende, nicht selten konfluierende, bisweilen etwas gedellte oder flach ulzerierte Herde ab. Ein größerer, abseits von diesen, ist von schwarzbrauner Schleimhaut umgeben. Auf der Mucosa der Vorderwand sitzt, in Dreiecksform, mit nach der kleinen Kurvatur gerichteter Spitze, eine Gruppe allerfeinster, den eben beschriebenen ähnlicher Herdchen, die dichtkonfluiert, bis zur Mitte der vorderen Magenwand reichen. Die Höhe des Dreiecks beträgt 3 ^{cm}. Die Mucosa in diesem Bereich zeigt einen schmutzig graubraunen Farbenton. Die Peyerschen Plaques in den unteren $^2/_3$ des Ileum sind geschwollen und gerötet. An den etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$ ^{m} über der Klappe gelegenen Plaques sieht man eine Anzahl kleinster, distinkter, sich durch ihre gelbweiße Farbe von der roten Umgebung scharf abhebender, etwas prominenter, einzelnen Lymphknötchen entsprechender, von einem roten Saum umgebener Herdchen. Die Schleimhaut des Dickdarms ist nur im Anfangsteil etwas gerötet, aber sonst nicht verändert.

In Erinnerung an ähnliche, früher an Mägen von jugendlichen Kindern erhobene, Befunde sprach ich von vornherein den Verdacht aus, daß es sich um eine durch den Bac. pyoc. verursachte Erkrankung handeln könnte. Der Beweis war durch Kultur und Schnittuntersuchung leicht zu erbringen. Beide ergaben ein übereinstimmendes, eindeutiges Resultat. Auf den mit Gewebsbröckeln, die nach Abglühen der Mageninnenwand von den erwähnten Krankheitsherden entnommen waren, beschickten

Glyzerinagar- und Drigalskiplatten wuchsen Pyocyaneusbazillen in absoluter Reinkultur. Das histologische Untersuchungsergebnis deckte sich mit den an den beiden anderen, unter Nr. 1 und 4 geschilderten Mägen erhobenen Befunden.

Entsprechend den makroskopisch sichtbaren Herden sieht man mikroskopisch, am deutlichsten bei Färbung mit Methylenblau, daß das Gewebe eine diffus schmutzigblaue Färbung angenommen hat und Struktureinzelheiten, abgesehen von spärlichen Kernbröckeln, nicht mehr erkennen läßt. Es ist zu einem ganz gleichmäßigen Gewebstod gekommen, an dem am ausgedehntesten das submuköse Gewebe beteiligt ist. Schleimhaut und Muscularis mucosae sind in annähernd gleicher Breite nekrotisch, im submukösen Gewebe breitet sich der Prozeß flügelartig nach den Seiten hin aus, um in scharfer Abgrenzung gegen die normale Umgebung aufzuhören. Nach unten zu, gegen die eigentliche Muscularis, wird dieser nekrotische Herd durch zwei quergeschnittene Gefäße, eine Arterie und die sie begleitende Vene begrenzt, und an beiden überzeugt man sich, daß an der Arterie die adventitiellen Wandschichten, an der Vene die ganze Dicke der Wand, ein satteres Blau aufweisen. Dieses ist bedingt durch eine sehr dichte Ansammlung von Bazillen, die speziell die Venenwand nahezu vollkommen durchsetzen. Irgendwelche zelluläre Anhäufungen fehlen. Die Muscularis der Arterien läßt deutliche Kernfärbung erkennen, das Lumen beider Gefäße ist bakterienfrei. Auch im nekrotischen Gewebe selbst fehlen Bakterien, nur an den hier noch kenntlichen Gefäßen nimmt man wiederum eine etwas reichlichere Anhäufung von Bazillen in den Wandschichten wahr. Am Übergang des Nekroseherds in die Umgebung verschwinden die Bakterien.

Die Sektion hat als wesentliches Ergebnis *einen schweren, über den größten Teil der Mageninnenfläche ausgebreiteten, nekrotisierenden Prozeß* ergeben, zu dem sich *eine ganz analoge, auf einzelne Peyersche Plaques im unteren Ileum beschränkte Darmerkrankung* gesellt hat. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Magendarmaffektion den Tod des Kindes im Gefolge hatte. Über die Rolle des Pyocyaneus an dieser Erkrankung kann keine Meinungsverschiedenheit herrschen. Er ist ätiologisch für den ganzen Krankheitsprozeß verantwortlich zu machen, wofür die kulturelle und mikroskopische Untersuchung einwandsfreies Zeugnis ablegen. Schließlich ist der Krankheitserreger in die Blutbahn übergegangen.

Überblickt man das hier und in meiner ersten Mitteilung über den Gegenstand[1] niedergelegte, sich auf insgesamt 13 Fälle stützende Tat-

[1] A. a. O.



sachenmaterial, so weist dieses eine unverkennbare Übereinstimmung der Befunde auf und gestattet somit die Auffassung, daß in den pathogenen Äußerungen des Bac. pyoc. gegenüber dem menschlichen Organismus eine gewisse Gesetzmäßigkeit besteht. Es sind, wie man sieht, ganz bestimmte Organe, bzw. Organsysteme, an die sich der Bac. pyoc. hält und an denen er seine krankmachende Wirkung entfaltet. In dieser Beziehung kommt in erster Linie in Betracht das äußere Integument, das unter den von mir beobachteten Fällen fünfmal ergriffen war. Gerade diese Lokalisation ist von besonderer klinischer Wichtigkeit. Denn die Hautaffektion ist dem Auge des behandelnden Arztes bequem zugängig und sie gestattet, besonders unter Zuhilfenahme der bakteriologischen Untersuchung, die klinische Diagnose auf eine bestehende Pyocyaneuserkrankung zu stellen.

Um das Studium des in Rede stehenden Hautleidens haben sich besonders Hitschmann und Kreibig verdient gemacht, indem sie schon i. J. 1897[1] über hierher gehörige Beobachtungen berichteten. Sie haben die Affektion als Ekthyma gangraenos. bezeichnet und für dessen Entstehung den Bac. pyoc. verantwortlich gemacht. Die Erkrankung betraf durchweg im Säuglingsalter stehende Kinder, von denen das jüngste 12 Tage, das älteste, an Tuberkulose zugrunde gegangene, 9 Monate alt war. Die Autoren bemerken zutreffend, daß die Affektion vorwiegend bei Kindern vorkommt, aber erst dann, wenn ihr Organismus durch vorausgegangene Erkrankungen, Enteritis, Tuberkulose, geschwächt ist. Bezüglich des makroskopischen Verhaltens geben die Verfasser an, daß es sich meist um scharf umschriebene, gewöhnlich mit einem roten Halo umgebene, rotbraun oder mehr dunkelbraun gefärbte, linsen- bis kreuzergroße Efflorescenzen handelt. Die Epidermis an den meisten ist unverändert, über den prominentesten in kleinen Blasen abgehoben. Das Zentrum zeigt frühzeitig hämorrhagischen Zerfall und die Sonde gelangt bei der Untersuchung in ein morsches, braunrotes, nicht blutendes Gewebe. Auf diese hämorrhagisch-nekrotische Beschaffenheit des zentralen Teils legen die Verfasser einen besondern Wert. Ja, sie erblicken darin, abgesehen von dem Vorhandensein von reichlichen dünnen Stäbchen im Ausstrichpräparat, das wichtigste differentiell-diagnostische Moment zur Abgrenzung dieser Erkrankung gegenüber klinisch ähnlichen, bei Kindern öfter zu zentralem Zerfall der Effloreszenzen führenden Hautaffektionen. Die Reinkultur des Bac. pyoc. vervollständigt die Diagnose Ekthyma gangraenos. In betreff

[1] In Nr. 50 der *Wiener klin. Wochenschrift* und später in Bd. L des *Archivs für Dermatologie.* S. 81.



des Sitzes der Effloreszenzen machen Kreibig und Hitschmann keine besonderen Angaben. Sie fanden sie in ihren Fällen am Rücken, am Abdomen, um den After, in den Kniekehlen und an den Unterschenkeln.

Diese Schilderung der Hauterkrankung seitens der österreichischen Forscher ist in der Tat eine ganz ausgezeichnete, und ich kann sie in allen wesentlichen Punkten als durchaus zutreffend bestätigen. Ob die von den Autoren gewählte Bezeichnung das Wesen des Prozesses trifft, mag dahingestellt bleiben. Immerhin ist sie kurz, und wenn man weiß, was damit gemeint sein soll, mag sie beibehalten werden.

Es ist auffallend, wie wenig das Leiden in Kreisen der Ärzte, auch der Dermatologen und Pädiater, bekannt ist. Als Erklärung darf man vielleicht die beträchtliche Seltenheit des Prozesses anführen. Unter der großen Zahl der zur Sektion gelangten Säuglinge und Kinder, die ich im Laufe der Jahre gesehen habe, sind doch im ganzen nur 6 Fälle[1] zu meiner Beobachtung gelangt.

Am Krankenbett können sie der Wahrnehmung kaum entgehen, besonders wenn man die Haut derjenigen Körperregionen regelmäßig besichtigt, die meiner Erfahrung nach eine gewisse Prädisposition für das Auftreten der Effloreszenzen abgibt, d. i. die Gegend vom Nabel abwärts bis zur Mitte der Oberschenkel, unter besonderer Bevorzugung der Nachbarschaft des Anus und der äußeren Genitalien und die Achselhöhlen.

Es handelt sich dabei um in der Größe wechselnde, braunrote, anfangs quaddelartige Erhebungen, an denen es aber rasch, zum Teil innerhalb weniger Stunden, unter Abhebung der Oberhaut durch blutigwässerigen Inhalt, zur Bildung hämorrhagischer Blasen kommt. Sehr bald platzt die Blasendecke, und es entleert sich dann eine dünne, fleischwasserartige Flüssigkeit, es entsteht ein hämorrhagisches Geschwür, an dessen Grund sich, falls die Patienten nur genügend lange am Leben bleiben, allmählich weitere Veränderungen vollziehen. Entweder dieser bedeckt sich mit Borken, oder es kommt zu einer tiefgreifenden Erweichung der den Geschwürsgrund bildenden Gewebsschichten, ohne daß auch nur eine Spur von Eiter auftritt. Schließlich können sich diese Massen abstoßen, und es entstehen dann kreisrunde, tiefe, von harten, hämorrhagischen Rändern begrenzte Defekte. Kratzt man nach Entfernung der Blasendecke etwas von dem Gewebe ab, oder entnimmt man aus den erweichten Massen mit einer Platinöse von der in ihnen enthaltenen Flüssigkeit und

[1] Inzwischen habe ich einen weiteren Fall mit sehr verbreitetem, besonders am Rücken lokalisiertem, charakteristischem Exanthem beobachtet; 9 monat. ♂. Sekt. 1543/1912.



fertigt Ausstrichpräparate an, so gelingt in ihnen der Nachweis meist in großen Mengen vorhandener Stäbchen, die durch Übertragung auf die gewöhnlichen Nährböden mühelos gezüchtet und als Bac. pyoc. rekognosziert werden können. Selbst aus denjenigen Effloreszenzen, die noch von Epidermis bedeckt sind, kann man, wenn, nach vorheriger Reinigung mit Alkohol, die obersten Deckschichten abgeschabt werden, eine Kultur des Bac. pyoc. gewinnen. Man sollte also am Krankenbett niemals unterlassen, sich bei solchen und ähnlichen Hautaffektionen durch Mikroskop und Kulturverfahren Aufschluß über die in den Hautherden vorhandenen Mikroben zu verschaffen und damit die Diagnose der Hauterkrankung zu fördern. Ich werde auf diesen Gegenstand noch zurückkommen und beschränke mich hier auf die Bemerkung, daß mit dem Nachweis der Pyoc.-Bazillen auch für die prognostische Beurteilung der Fälle meist im ungünstigem Sinne zu verwertende Anhaltspunkte gewonnen sind.

Ist die erwähnte, in Form hämorrhagischer Quaddeln, Blasen und Geschwüre auftretende Hauterkrankung schon makroskopisch bis zu einem gewissen Grade charakteristisch, so kann das erst recht von ihrem mikroskopischen Verhalten behauptet werden. Entsprechend dem makroskopischen Aussehen steht auch an mikroskopischen Schnitten, für deren Tinktion als einfachstes und bei weitem leistungsfähigstes Färbemittel das polychrome Methylenblau in Betracht kommt, die Gewebsnekrose im Vordergrunde aller Veränderungen. Nur die Knäuel- und Talgdrüsen scheinen, wie das auch Hitschmann und Kreibig anführen, dem Gewebstod zu entgehen. Im übrigen aber ist die eigentliche Cutis, zuweilen mit Erhaltung der Papillen, auch in ihrem retikulären Anteil, ja auch angrenzende Schichten der Subcutis dem Untergang verfallen, kernlos, und man sieht weder hier, noch in der Umgebung, auch nur eine Spur von Leukozytenanhäufung. In einem Teil der Fälle scheint es zu einer Imbibition, namentlich des kollagenen Gewebes, mit flüssigem Material zu kommen, das an Methylenblauschnitten den Farbstoff festhält und das schmutzigblaue Kolorit der Gewebe veranlaßt. Dadurch kommt es zu einer mehr oder weniger vollständigen Verdeckung jeder Gewebszeichnung. Durchmustert man aber die Schnitte mit einiger Aufmerksamkeit, dann fallen, abgesehen von den, wie erwähnt, konstant nicht in Mitleidenschaft gezogenen Knäuel- und Haarbalgdrüsen, Kanäle mit intensiv dunkelblauer Umrandung auf, die man an, vorher mit Orceïn behandelten. Schnitten, schon bei schwacher Vergrößerung als Gefäße erkennen kann. Der starkblaue Farbenton der Gefäßwandungen ist, wie ich bei jedem einzelnen der von mir untersuchten Fälle feststellen konnte, regelmäßig auf ein massenhaftes Eindringen der, den Farbstoff besonders festhaltenden, Krankheitserreger in und zwischen den Wandschichten zurückzuführen.



Auch Kreibig und Hitschmann ist diese Tatsache nicht entgangen. Freilich haben sie den Befund nur bei einem ihrer Fälle erhoben. (Fall 2 der in der „Wiener klin. Wochenschrift" mitgeteilten Beobachtungen.) Sie erwähnen, daß die Bakterien an zwei Stellen ungemein reichlich zu finden waren, in der Epidermis und um die Gefäße, sonst diffus, ohne bestimmte Anordnung. Dagegen führen sie in der zweiten Arbeit[1] an, daß die Bakterien in der Hauptmasse in der Epidermis diffus zerstreut, im ganzen übrigen erkrankten Gewebe ohne jene Anhäufung um die Gefäße herum, wie in dem früher publizierten Fall angetroffen wurden. Ich stehe diesen Angaben der beiden Autoren etwas skeptisch gegenüber: Wenn man sich nur die Mühe nicht verdrießen läßt und eine genügend große Anzahl von Schnitten sorgfältig betrachtet, dann findet man ausnahmslos die Ansiedelung der Bakterien in den Gefäß-[2] (speziell Arterien-)Wandungen, während sie mit zunehmender Entfernung von diesen sehr rasch an Menge abnehmen. Eine diffuse Durchsetzung der erkrankten Hautstellen mit Bazillen habe ich nie beobachtet, wohl aber kommt es, wie ich schon in meiner ersten Arbeit angegeben und durch ein Photogramm erläutert habe, zu einer Ausschwemmung derselben in die Blasen, wodurch dann ihr mikroskopischer Nachweis im Blaseninhalt ermöglicht wird. Das Ausbleiben von Leukozytenansammlungen ist auch Kreibig und Hitschmann nicht entgangen, sie glauben aber diese Tatsache mit der Raschheit, mit der der ganze Prozeß verläuft, erklären zu sollen. Auch in dieser Hinsicht weiche ich von der Auffassung der Autoren ab, meine vielmehr, daß es, wie ich bereits in meiner ersten Arbeit hervorgehoben habe, eine Eigentümlichkeit des Bac. pyoc. ist, bei seiner Ansiedelung im Gewebe direkt negativ chemotaktisch zu wirken. Ich werde auf diesen Punkt noch Gelegenheit haben, später einzugehen. Ganz und gar befinde ich mich in Übereinstimmung mit der in beiden Arbeiten von den Verfassern betonten Angabe, daß die Bazillen im Lumen der Gefäße vollkommen fehlen.

In der überwiegenden Mehrzahl aller untersuchen Fälle sind, abgesehen von der bazillären Durchsetzung der Gefäßwandungen, keinerlei Veränderungen an diesen wahrzunehmen. Ausnahmsweise kann man indes, wie in Fall 3 und 5 dieser Mitteilungen, solche feststellen. Dort war es tatsächlich zu entzündlichen Veränderungen in einem größeren

[1] *Archiv für Dermatologie.* A. a. O.

[2] Neuerdings hat auch Orth die „charakteristische räumliche Beziehung der Bazillen zu den Blutgefäßen" in einem Fall von Pyoc.-Infektion feststellen können. (*Leichenhausbericht für das Jahr 1910.* S. 34. *Charité-Annalen.*) — Der Fall ist klinisch in dem gleichen Band der *Charité-Annalen* (XXXV) von Klinger publiziert: „Ein Beitrag zur Infektion mit Pyocyaneus-Bazillen." S. 25.

Arterienast, zu einer echten Arteriitis und, im Zusammenhang damit, zu einer spaltförmigen Verengerung des Lumens gekommen. Indes auch ohne solche, mikroskopisch direkt erkennbare, Erkrankungen der Gefäßwände sind wir zu der Annahme berechtigt, daß diese durch die Invasion der Bazillen arg geschädigt werden. Ein sprechender Beweis dafür ist das schon mit bloßem Auge bemerkbare, durch das Mikroskop bestätigte, Auftreten von Hämorrhagien in den nekrotischen Bezirken, denen die Hauteffloreszenzen das schmutzig braunrote Aussehen verdanken.

Ich glaube also, daß sich der Charakter der uns beschäftigenden Hauterkrankung aus der Art der Ansiedelung der Bazillen in den die erkrankten Hautpartien versorgenden Blutgefäßen und aus der dadurch veranlaßten lokalen Ernährungsstörung unschwer erklären läßt, zumal wenn man annimmt, daß der Bac. pyoc. auch durch spezifische Stoffwechselprodukte lokal toxisch zu wirken vermag.

Einer besondern Erwähnung wert dünkt mich der Umstand, daß bei einem der mitgeteilten Fälle (Nr. 3) die Hautaffektion bei einem Erwachsenen aufgetreten ist. Ich betone das deswegen, weil, wie auch Hitschmann und Kreibig[1] hervorheben, das Leiden fast ausnahmslos nur das allerfrüheste Kindesalter befällt. Über sein Vorkommen bei Erwachsenen liegt eine Mitteilung von Lewandowsky vor.[2] Es handelte sich um eine mit fungo-serpiginöser Hauttuberkulose behaftete 61 jährige Frau, deren rechter Unterschenkel, an dem sich drei tuberkulöse Fisteln befanden, übersät war mit linsen- bis fünfmarkstückgroßen, flachen, kreisrunden, von scharf geschnittenen Rändern und einem schmutzigroten Hof begrenzten Geschwüren. Sie wurden von Anfang an als nicht zu dem Bild der tuberkulösen Erkrankung gehörig aufgefaßt, vielmehr mit Rücksicht auf den grünen Belag des Grundes an die Möglichkeit einer Pyoc.-Infektion gedacht. Die Annahme wurde durch, von dem Geschwürsgrund angelegte, Kulturen, auf denen der Bac. pyoc. ohne Beimengung anderer Bakterien wuchs, zur Gewißheit erhoben. Das letzte Glied in der Beweiskette brachte eine von Lewandowsky bei der Patientin vorgenommene Verimpfung der durch Kultur gewonnenen Bazillen. Es entwickelten sich danach Geschwüre von dem gleichen Charakter, wie die spontan bei der Kranken aufgetretenen. Die ätiologische Rolle des Bac. pyoc. bei der beschriebenen Hautaffektion war damit sichergestellt. Es bereitet auch keine Schwierigkeiten, das in dem vorliegenden Fall von dem des Ekthyma gangraenosum abweichende Bild zu erklären.

[1] A. a. O.

[2] Lewandowsky, Über einen Fall von ulzeröser Hautaffektion beim Erwachsenen, verursacht durch den Bac. pyoc. *Münchener Medizin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 46.



Daß die Haut der Erwachsenen auch unter dieser Form erkranken kann, ist durch einen meiner hier berichteten Fälle dargetan. Wenn das in dem Lewandowskyschen Fall nicht geschehen ist, so muß der Grund hierfür anderswo liegen. Er ist, wie ich glaube, darin zu suchen, daß die Bazillen nicht tief genug eingedrungen sind, sich vielmehr in den obersten, den Papillarkörper versorgenden, Gefäßen angesiedelt und deshalb eben nur eine ganz oberflächliche Zerstörung bewirkt haben.

In nahezu gleicher Häufigkeit, wie an der Hautdecke, lösen die Pyoc.-Bazillen an dem Verdauungskanal krankhafte Prozesse aus, und zwar können, vom Schlund an abwärts, aber unter unzweifelhafter Bevorzugung des Magens, alle Abschnitte ergriffen werden. Auch hier ist, wie mein Material lehrt, das früheste Kindesalter besonders disponiert. Es handelt sich, wie meine sämtlichen 4 Fälle übereinstimmend ergeben, um in der Größe wechselnde, eben mit dem bloßen Auge erkennbare, bis stecknadelkopf- und linsengroße, graugelbe Herde, die über sämtliche Territorien des Magens verbreitet sein können. Eine besondere Disposition bestimmter Regionen dieses Organs ist mir nicht aufgefallen. Durch Konfluenz benachbarter Stellen können (wie namentlich in Fall 9) ganz beträchtliche Bezirke der Magenwand erkranken und dadurch zu schweren, gastrischen Erscheinungen Anlaß geben. Schon bei der makroskopischen Betrachtung kann man erkennen, daß hier keinerlei pseudomembranöse Prozesse vorliegen. Vielmehr haften diese gelben Flecke fest an der Unterlage, und man kann sich an dem Durchschnitt überzeugen, daß man es mit wechselnd tiefen Nekrosen zu tun hat. Die Umgebung derselben zeichnet sich durch starke Gefäßinjektion und eine damit zusammenhängende, etwas livide Röte aus. Die Serosa über den Erkrankungsherden bietet nichts Auffallendes, kein Wunder, weil, wie das Mikroskop gezeigt hat, der krankhafte Prozeß nicht die ganze Dicke der Magenwand durchsetzt.

Ganz gleichen Herden begegnet man nun auch im Schlund, und zwar an der hinteren Rachenwand, wie in dem ersten meiner überhaupt beobachteten Fälle [1], am weichen Gaumen (Fall 7 dieser Mitteilungen), im Ileum (Fall 9) und im Dickdarm (Fall 2). Bemerkenswert ist, daß von den Patienten, bei denen diese Prozesse gefunden wurden, zwei wiederum Erwachsene betrafen, eine an Typhus verstorbene Frau mit der schweren Erkrankung an der Hinterfläche des weichen Gaumens (Fall 7) und eine an vorgeschrittener Lungen- und Darmtuberkulose zugrunde gegangene Frau (Fall 2) mit jener eigenartigen Affektion des Dickdarms (und der Luftröhre). Während die am Rachen und an den Peyerschen Plaques loka-

[1] Virchows *Archiv*. A. a. O. Fall 1.

lisierten Herde sich durch außerordentliche Kleinheit auszeichneten und schwer zu erkennen waren, drängten sich die am Gaumen und auf der Dickdarmschleimhaut angetroffenen großen, etwas prominenten gelben Flecke ohne weiteres der Wahrnehmung auf.

Die Berechtigung, die an so verschiedenen Stellen des Verdauungstrakts konstatierten Veränderungen unter einen Hut zu bringen und in ätiologischer Beziehung einheitlich aufzufassen, hat vor allem die histologische Untersuchung ergeben. Denn sie hat uns, wie ich bei der Beschreibung der einzelnen Fälle entwickelt habe, gezeigt, daß es überall zur Gewebsnekrose gekommen ist, die zurückgeführt werden mußte, genau wie bei der als Ekthyma gangraenos. bezeichneten Hauterkrankung, auf eine ganz massive bakterielle Infiltration der die betroffenen Schleimhautpartien versorgenden Gefäßäste. Je nachdem es sich nun um feinere, in der eigentlichen Schleimhaut gelegene, oder um größere, in der Submucosa verlaufende, Gefäße handelte, in deren Wandungen sich die Bakterien angesiedelt hatten, war die konsekutive Nekrose eine mehr oberflächliche oder tiefgreifende. Ich verweise in dieser Beziehung besonders auf die Abbildungen 1 und 2 in meiner Arbeit in „Virchows Archiv" Tafel XII, XIII. Ähnlich gestalteten sich die Verhältnisse an dem zu diesem Fall gehörenden Schlund und am weichen Gaumen des Falles 7 dieser Arbeit. Eine gewisse Vorliebe scheint der Bac. pyoc. für das lymphatische Gewebe zu besitzen, wie die Lokalisation in den Peyerschen Plaques des Falles 9 und in den Lymphknötchen des weichen Gaumens bei Fall 7 beweisen dürfte.

Als durchaus ungewöhnlich muß die Prädilektion des Bac. pyoc. für die Magenschleimhaut angesehen werden. Im allgemeinen gilt es ja als eine Art Dogma, daß der saure Magensaft vor einer Ansiedlung von Bakterien in der Magenschleimhaut bis zu einem gewissen Grade schützt. Klinische wie anatomische Beobachtungen bestätigen die Richtigkeit dieser Anschauung. Freilich fehlt es auch nicht an Ausnahmen. Ich erinnere nur an das, namentlich bei großen und schweren Epidemien, relativ häufige Auftreten von pseudomembranösen, durch den Diphtheriebacillus bedingten, Prozessen in der Magenschleimhaut, sowie an das, meiner Erfahrung nach, viel seltenere Vorkommen von tuberkulösen Veränderungen im Magen. Vollends verursacht der Typhus- und Kommabacillus, obwohl beide im Mageninhalt kulturell des öfteren nachgewiesen sind, nur ganz ausnahmsweise spezifische Erkrankungen der Mageninnenwand. Ob gerade der Bac. pyoc. gegen eine saure Reaktion des Nährbodens unempfindlich ist, oder worauf sonst seine Fähigkeit, sich in der Magenmucosa einzunisten, beruht, vermag ich einstweilen nicht anzugeben, zumal ich in den von mir beobachteten Fällen die Reaktion des Mageninhalts nicht festgestellt habe.

Über das weitere Schicksal der in Rede stehenden Krankheitsherde kann ich keinen Aufschluß geben. Sie boten durchgehends, an welcher Stelle des Verdauungskanals sie auch getroffen wurden, das gleiche Aussehen. Nie war es zu einer Abstoßung der nekrotischen Partien und zur Geschwürsbildung, resp. zu reparativen Vorgängen an der Magenmucosa gekommen. Denn darüber kann füglich kein Zweifel obwalten, daß sich der Gang der Dinge in dieser Weise gestalten muß. Ob man aber tatsächlich Gelegenheit zu derartigen Beobachtungen haben wird, erscheint einigermaßen fraglich, da, nach den bisherigen Erfahrungen, nach erfolgter Ansiedelung der Pyoc.-Bazillen im Magendarmkanal und nach der Entwickelung der uns hier beschäftigenden Nekroseherde, so rasch eine Verschlimmerung der Krankheitserscheinungen eintritt, daß der Tod der Patienten herbeigeführt wird, ehe sich Rückbildungsvorgänge an den der Nekrose verfallenen Schleimhautpartien vollziehen.

Zu einer Verwechslung der durch den Bac. pyoc. an den Verdauungswegen verursachten Prozesse mit anderen Affektionen dürfte wohl nur ganz ausnahmsweise Anlaß gegeben sein. Es könnte das meines Erachtens nur in solchen Fällen passieren, wo man, wie in meinem Fall 2, den eigenartigen Herden im Darmkanal eines ausgesprochen tuberkulösen Individuums begegnet und vor die Frage gestellt wird, ob man es mit tuberkulösen Produkten zu tun hat. Die Entscheidung läßt sich in jedem einzelnen Fall mühelos durch Kulturverfahren und histologische Untersuchung nach der einen oder andern Seite fällen. Bestimmte makroskopische Anhaltspunkte, die uns in den Stand setzen, gerade im Darm Herde der beschriebenen Art mit absoluter Sicherheit auf eine Wirkung des Bac. pyoc. zurückzuführen, stehen uns meines Erachtens bislang nicht zur Verfügung. Mehr als eine Vermutungsdiagnose wird sich nicht stellen lassen. Mit etwas größerer Bestimmtheit dürfte das bei den auf der Magenschleimhaut auftretenden Veränderungen möglich sein, besonders dann, wenn es, wie in Fall 9, durch Konfluenz zahlreicher Herde, zu einer etwas größeren Ausdehnung des Prozesses gekommen ist. Indes auch hierbei wird die histologische Prüfung allein oder gemeinsam mit dem Kulturverfahren das letzte Wort zu sprechen haben.

Nächst der allgemeinen Hautdecke und dem Digestionstrakt sind es die Respirationswege, an denen der Bac. pyoc. zum Teil recht schwere Erkrankungen auszulösen vermag. Freilich müssen nach dieser Richtung noch weitere Unterlagen gesammelt werden. Aber schon jetzt darf, unter Verwertung des bisher vorliegenden Materials, soweit es namentlich durch die, schon in meiner ersten Arbeit berücksichtigten, Beobachtungen von M. Wassermann und von Soltmann gegeben ist, behauptet werden,



daß es dabei besonders in den Lungen zu Veränderungen kommt, die sich bei der makroskopischen Betrachtung als über wechselnd große Parenchymbezirke ausgedehnte hämorrhagische Bronchopneumonien präsentieren. Sie bieten für das bloße Auge, wie ich mich an dem auf S. 420 meiner ersten Arbeit[1] mitgeteilten Fall überzeugen konnte, nichts Charakteristisches und dürften von den, im Verlaufe der Diphtherie häufig genug auftretenden, oder nach Staphylokokkeninfektionen der Lunge, gerade bei Kindern bisweilen vorkommenden, gleichfalls hämorrhagischen Entzündungen des Lungengewebes nicht zu unterscheiden sein. Wohl aber bei der mikroskopischen Untersuchung. Denn auch hier drängt sich dem Auge die Bevorzugung der Arterienwandungen und deren unmittelbarster Umgebung seitens der Pyoc.-Bazillen ohne weiteres auf. Übrigens liegen diese auch im Gewebe zerstreut und bilden einen Teil der die Alveolen ausfüllenden, aus extravasierten roten Blutzellen und desquamierten Epithelien, spärlichen Leukozyten und Chromatintrümmern bestehenden Exsudatmassen. Namentlich die Anwesenheit von bald reichlicher, bald spärlicher vorhandenen, auch die feinen Bronchialverzweigungen verstopfenden, chromatinreichen Bröckeln und Klumpen kann eine so reichliche sein, daß sie zusammen mit den extravasierten, roten Blutzellen die feineren Strukturverhältnisse völlig verdecken. Gerade dann ist in dem Nachweis der Bazillen in den Wandschichten der Lungenarterien (vgl. Fig. 10 auf Tafel XV meiner Arbeit in „Virchows Arch.") ein besonders wichtiges Hilfsmittel für die Auffassung derartiger Prozesse in ätiologischer Beziehung zu erblicken.

Als ein die Diagnose wesentlich stützendes Moment würde die Anwesenheit von Nekroseherden in der Luftröhrenschleimhaut, wie ich sie freilich nur ein einziges Mal[2] (Fall 2 dieser Mitteilungen) gesehen habe, und wie sie, meines Wissens, auch von anderen bisher nicht beobachtet worden sind, heranzuziehen sein. Die Affektion bot ja makroskopisch ein durchaus ungewöhnliches Bild und setzte der Beurteilung um so größere Schwierigkeiten entgegen, als sie bei einem sicher tuberkulösen Individuum angetroffen wurde. Indes ließ sich so viel mit einiger Bestimmtheit aussagen, daß ein tuberkuloser Prozeß hier wohl nicht vorläge. Die difinitive Entscheidung brachte das Mikroskop.

---

[1] Virchows *Archiv*. A. a. O.

[2] Nach Einsendung des Manuskripts habe ich noch einen zweiten analogen Fall bei einem jugendlichen an Tuberkulose verstorbenen Mädchen beobachtet. Freilich war der Prozeß sehr viel weniger ausgebreitet und die einzelnen Nekroseherde erheblich kleiner; 16 jähr. ♀. Sekt. 1631/1912.

Wie bei den an der Haut und den Verdauungswegen durch den Bac. pyoc. verursachten Krankheitsherden stand auch an der Luftröhre die Gewebsnekrose im Vordergrund, und als charakteristischer, für die Pyocyaneusinfektion pathognomonischer Befund ließ sich die Wandinfiltration der die Schleimhaut durchziehenden Arterienäste mit Bazillenschwärmen nachweisen. Als in einer gewissen Analogie zu der Integrität der Talg- und Knäueldrüsen in der Haut stehend, dürfte das Verschontbleiben der trachealen Schleimdrüsen von der Nekrose anzusehen sein. So abweichend sie sich auch prima vista, namentlich wegen der mehr flächenhaften Ausbreitung und unscharfen Begrenzung, gegenüber den im ganzen distinkten Herden am Gaumen und Darm, aber auch am Magen, ganz besonders gegenüber den auf der gleichen Noxe beruhenden Effloreszenzen der Haut präsentierten, so weitgehend war die Übereinstimmung hinsichtlich des histologischen Verhaltens der einzelnen in die Erkrankung einbezogenen Gewebe. Veränderungen der geschilderten Art an der Luftröhrenschleimhaut gehören jedenfalls zu den größten Seltenheiten. Daß sie sich den betreffenden Patienten bemerkbar machen und zu klinischen Erscheinungen Anlaß geben, darf füglich angenommen werden. In dem vorliegenden Fall sind aber etwaige, sich als stärkerer Hustenreiz oder schmerzhafte Empfindungen in der Luftröhre äußernde, Symptome naturgemäß mit dem schwer tuberkulösen Grundleiden in Zusammenhang gebracht worden.

Befunde der hier besprochenen Art legen die Verpflichtung auf, durch die bakteriologische Untersuchung des Auswurfs von Phthisikern und tuberkulosefreien Personen zunächst einmal Aufschluß über die Häufigkeit des Vorkommens von Pyoc.-Bazillen in den Luftwegen Aufschluß zu erlangen. Etwas Sicheres ist in dieser Beziehung bisher nicht bekannt. Nachdem ich durch Beschreibung eines derartigen Prozesses die Aufmerksamkeit auf makroskopisch feststellbare Erkrankungen der obern Luftwege durch den Bac. pyoc. gelenkt habe, erscheint es geboten, sich darüber zu orientieren. Vielleicht mehren sich dann Mitteilungen über ähnliche Erkrankungen. Es läßt sich erwarten, daß wir dann Klarheit darüber erlangen, unter welchen Bedingungen es zur Entstehung solcher Krankheitsherde kommt.

Es bleibt noch übrig, des uropoetischen Systems Erwähnung zu tun, in dem der Bac. pyoc. unter Umständen auch zu ganz charakteristischen, schon makroskopisch-anatomisch auffallenden Veränderungen zu führen vermag. Ich denke hierbei nicht an jene, von verschiedenen Seiten mitgeteilten, Zystitisfälle, bei denen aus dem Urin der Bac. pyoc. im Ausstrich und kulturell nachgewiesen werden konnte, als vielmehr an die in meiner ersten Arbeit berichteten Beobachtungen, bei denen es sich um das Auftreten von, in etwas an das Aussehen



hämorrhagischer Infarkte erinnernden, Herden in der Niere handelte. Die Befunde waren beide Male ganz übereinstimmend, nur graduell verschieden. Man sah auf der Oberfläche und auf dem Durchschnitt nach Zahl und Größe wechselnde, teils mehr kugelige, teils streifig hämorrhagische, bald nur auf die Markkegel beschränkte, bald Grenzschicht und Rinde einnehmende, zum Teil mit grauem Zentrum versehene Herde. Histologisch wurde strotzende Füllung der an der Basis der Markkegel und im Bereich der Grenzschicht verlaufenden Kapillaren neben freien Extravasaten, unter völliger Verdeckung der Parenchymzeichnung und die Ansiedelung von größeren Massen von Pyoc.-Bazillen in den Wandungen der zu den erkrankten Nierenbezirken gehörigen Arterienäste nachgewiesen. An einem großen Teil der, in der Nachbarschaft so von Bakterien okkupierten Arterien befindlichen, Rindenkanälchen ist es zur Nekrose gekommen, ihr Lumen erscheint von zusammengesinterten, Chromatinbröckel enthaltenden, strukturlosen Massen erfüllt. Auch Pyoc.-Bazillen, teils nur vereinzelt, teils zylindrische Ausgüsse darstellend, finden sich im Lumen einiger Harnkanälchen, womit die Möglichkeit der Ausscheidung von Pyoc.-Bazillen durch den Urin gegeben ist. Es fehlt, so weit ich aus der Literatur ersehe, an ähnlichen, nach dem Bekanntwerden meiner Befunde veröffentlichten, Beobachtungen,, und es läßt sich daher über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Nierenveränderungen, sowie darüber, ob auch andere Abschnitte des Harnapparats in analoger Weise erkranken können, nichts aussagen.

Es fragt sich nun, in welcher Weise wir uns die Entstehung der vorstehend besprochenen, an der Haut, dem Verdauungsapparat, den Luft- und Harnwegen auftretenden Herderkrankungen vorzustellen haben, ob wir in ihnen den Ausdruck einer auf dem Blutwege erfolgten Allgemeininfektion erblicken müssen, oder ob wir sie durch ektogene Invasion veranlaßt auffassen dürfen. Bei den, mit der Außenwelt in direkter Kommunikation stehenden, Organen und Organsystemen, wie der Haut, dem Digestions- und Respirationstrakt, können füglich beide Modi in Betracht kommen. Ja, es erscheint natürlicher, hier in erster Linie an eine von außen her erfolgte Infektion zu denken. Namentlich der Sitz der geschilderten Krankheitsherde an bestimmten Stellen der Haut, wie der Umgebung der äußeren Genitalien und des Afters, redet einem derartigen Entstehungsmodus das Wort. Und in solchen Fällen, in denen die bakteriologische, vital oder postmortal vorgenommene, Blutuntersuchung das Freibleiben der Blutbahn von Pyoc.-Bazillen und der Sektionsbefund das Fehlen von auf diese zurückzuführenden Veränderungen in den inneren Organen feststellt, ist meines Erachtens eine andere Annahme als die einer ektogenen Infektion der Hautdecken überhaupt nicht



zulässig. Auch das Auftreten von regellos über die Hautdecke zerstreuten, hämorrhagisch-bullösen Effloreszenzen auf der Haut bei Patienten mit stark eiternden, den Pyoc.-Bacillus beherbergenden Wunden macht es mehr als wahrscheinlich, daß durch Kontakt des Eiters mit der näheren und weiteren Umgebung auf ektogenem Wege das Eindringen des Pyoc.-Bacillus in die Haut vor sich geht. Es hat durchaus nichts Gezwungenes, anzunehmen, daß dieser Bacillus auch bei einer Invasion von außen die Haut durchdringen und sich an seinen Prädilektionsstellen, den Gefäßwandungen, in ganz derselben Weise ansiedeln kann, wie nach einer Einschwemmung von der Blutbahn aus. Orth hat bei der Erörterung des von mir bereits an anderer Stelle dieser Arbeit[1] erwähnten Falles diese Schwierigkeiten sehr richtig empfunden und mit Recht hervorgehoben, daß „es fraglich erscheinen kann, ob man hier ein Recht hat, von einer Pyoc.-Sepsis zu sprechen, da der Blutbefund in dieser Beziehung negativ war. Andererseits war aber der Hautbefund, die räumlichen Beziehungen der Bazillen zu den Blutgefäßen ein so charakteristischer, daß ich angenommen habe, die Hautveränderungen seien nicht etwa durch lokale Infektion pyoc.-haltig geworden, sondern das Resultat einer hämatogenen Infektion“.

Es ist sehr wohl denkbar, daß die Orthsche Deutung für seinen Fall zutrifft, aber von mehr als einer Möglichkeit wird man nicht sprechen dürfen. Denn, wie ich nochmals ausdrücklich betonen möchte, der Bazillenbefund in den Wandungen der Blutgefäße kann nicht als ausschlaggebend für eine hämatogene Infektion angesehen werden, da er sicher auch bei ektogen entstandenen, sich als Ekthyma gangraenos. präsentierenden Hautaffektionen beobachtet wird. Wir werden speziell bei der Beurteilung derartiger Fälle, die mit ausschließlich auf die Haut beschränkten, durch den Bac. pyoc. verursachten Erkrankungen einhergehen, sehr vorsichtig verfahren müssen und die Entscheidung, ob ektogene lokale oder hämatogen entstandene Allgemeininfektion vorliegt, nur mit Vorbehalt und unter eingehender Würdigung der auch am Krankenbett beobachteten Erscheinungen fällen dürfen. Daß bisweilen das Votum zugunsten einer hämatogenen Genese des in Rede stehenden Exanthems ausfallen muß, unterliegt keinem Zweifel. Es wird das besonders dann zu geschehen haben, wenn bereits vor dem Ausbruch der Hauterkrankung Pyoc.-Bazillen im Blut nachgewiesen worden sind, und die Eruption der Effloreszenzen explosionsartig, innerhalb weniger Stunden, vor sich gegangen ist.[2]

---

[1] S. 507, Fußnote.

[2] Vgl. Virchows *Archiv*. A. a. O. S. 424.



Die gleichen Erwägungen müssen natürlich Platz greifen, wenn es sich bezüglich der im Magen-Darmtractus und den Luftwegen auftretenden Krankheitsherde um die Erörterung der Frage nach dem Modus der Entstehung ektogen oder hämatogen handelt. Unter Berücksichtigung der Gesichtspunkte, die wir als in dieser Beziehung in Betracht kommend kennen gelernt haben, wird es wohl meist möglich sein, sich für die eine oder andere Annahme zu entscheiden.

Ich glaube nach meinen, gerade in dieser Hinsicht ziemlich reichhaltigen, Erfahrungen, daß man wohl für die Mehrzahl dieser Fälle berechtigt ist, auf eine ektogene Infektion zu rekurrieren, d. h. das Gros der Fälle von Pyoc.-Erkrankungen der Atmungs- und Verdauungswege als durch Aspiration oder Deglutition bewirkt aufzufassen und eine dabei festgestellte Pyoc.-Bakteriämie als sekundär von den Magen-, Darm- oder Lungenherden aus entstanden, anzusehen.

Nur die in den Nieren vorkommenden infarktartigen, bisher nur durch zwei meiner Fälle illustrierten Herde müssen meines Erachtens regelmäßig als Ausdruck einer hämatogenen Infektion betrachtet werden. Von einer primären Invasion der Krankheitserreger in die Nieren konnte unmöglich die Rede sein, und ebenso konnte nach den bei der Sektion erhobenen Befunden eine von den Harnwegen aus erfolgte Infektion ausgeschlossen werden. Es bleibt also als einziger in Betracht kommender Infektionsweg der von der Blutbahn her. In einem der Fälle waren die Nieren (Fall 2)[1] zudem das einzige Organ, an dem es zu einer Manifestation der pathogenen Äußerungen der Bac. pyoc. gekommen war, während in dem anderen daneben, auf Rechnung dieses Bacillus zu setzende, hämorrhagische Lungenherde konstatiert werden konnten. Es würde also den in Rede stehenden Prozessen in der Niere eine durchaus andere Dignität zukommen als jenen Erkrankungen des Verdauungs- und Respirationsapparats, die wir als für den Bac. pyoc. charakteristisch kennen gelernt haben. Denn während bei den letzteren die Annahme einer ektogenen Infektion mit eventuell konsekutiver Bakteriämie bei weitem überwiegt, hätten wir die ersteren konstant als Zeichen einer voraufgegangenen Allgemeininfektion zu betrachten. Sache des Obduzenten bleibt es dann, die Invasionspforte ausfindig zu machen. Soweit ich nach meinem Material zu urteilen vermag, wird eine sorgfältige Untersuchung der Verdauungs- und Respirationsorgane hierbei ziemlich regelmäßig zum Ziel führen.

[1] Virchows *Archiv*. A. a. O.



Abgesehen von der bislang erörterten Fähigkeit des Bac. pyoc., hämorrhagisch nekrotische, meines Erachtens namentlich durch ihr mikroskopisches Verhalten als spezifisch für diesen Erreger anzusehende Prozesse zu erzeugen, kann er aber prinzipiell andere pathogene Eigenschaften enthalten, indem er als Eitererreger wirkt. In überzeugender Weise ist das von Kossel[1] an einwandsfreiem Material bewiesen worden, nachdem einzelne einschlägige Beobachtungen, vor allem über das Vorkommen des Bac. pyoc. bei Mittelohreiterungen, von anderen Autoren mitgeteilt worden waren. Kossel war es auch, der über einen Fall von eitriger, durch den Bac. pyoc. verursachter Meningitis bei einem Kinde berichten konnte.

In jüngster Zeit hat nun Schlagenhaufer mit der Schärfe eines Experiments am Menschen festgestellt, daß dem Bac. pyoc. in der Tat pyogene Eigenschaften innewohnen. Er hatte Gelegenheit, drei tödlich verlaufene Fälle von eitriger Pyocyaneus-Meningitis anatomisch zu untersuchen, bei denen sich die Erkrankung an Lumbalanästhesien angeschlossen hatte. Angestellte Recherchen ergaben, daß sich in der zur Verdünnung der Tropokainlösung benutzten Kochsalzlösung Pyoc.-Baz. befanden, wodurch die Infektion der weichen Hirn-Rückenmarkshäute herbeigeführt worden war.[2]

Schlagenhaufer hat in dieser Arbeit auch auf meine mitgeteilten Untersuchungen[3] Bezug genommen und seine Befunde dazu verwertet, um die von mir über die geradezu negativ chemotaktische Wirkung des Bac. pyoc. geäußerte Ansicht als nicht aufrechthaltbar zu bezeichnen. Wie ich meine, mit Unrecht. Ich habe[4] gelegentlich der Besprechung der hämorrhagisch bullösen Hauterkrankung gesagt: „Bei dieser Art der Ansiedelung der Bazillen im Gewebe kommen, wie das Mikroskop unzweideutig bewiesen hat, entzündliche Veränderungen sensu strictiori, Leukozytenanhäufungen und direkte Eiterbildung, gar nicht zur Erscheinung, im Gegenteil man gewinnt den Eindruck, daß der Bac. pyoc. geradezu negativ chemotaktisch wirkt."

An dieser Auffassung halte ich, nachdem ich ein so großes Material mit genau dem gleichen Befund untersucht habe, weiter fest und ich glaube, daß auch Schlagenhaufer, wenn anders er keinen Zweifel in die Richtigkeit meiner Angaben setzt und die reproduzierten, mikroskopischen Bilder einer genauen Betrachtung unterzieht, sich meinen Schluß-

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XVI.

[2] *Zentralblatt für Bakteriologie.* Originale. Bd. LIX. S. 385 ff.: Über Pyocyaneus-Infektionen nach Lumbalanästhesie.

[3] Virchows *Archiv.* A. a. O.

[4] A. a. O. S. 434 u. 435.



folgerungen nicht wird entziehen können. Aber andererseits habe ich ausgeführt, daß der Bac. pyoc. „einen ganz anderen Effekt auszulösen scheint, wenn er sich auf der Oberfläche von Schleimhäuten aufhält, wie im Mittelohr. Freilich, so fügte ich hinzu, müßten auch hier noch genauere Untersuchungen über den Charakter des eitrigen Inhalts solcher Paukenhöhlenentzündungen gemacht werden, ehe man nach dieser Richtung ein positives Urteil abgibt.“ Nichtsdestoweniger habe ich (a. a. O. S. 431) die pyogenen Eigenschaften des Bac. pyoc., „selbst wenn man den bis jetzt nur einmal, von Kossel, erhobenen Befund einer durch den Bac. pyoc. verursachten eitrigen Meningitis außer acht ließe, als unbestreitbar anerkannt“. Und die Mitteilungen Schlagenhaufers bekräftigen mich in dieser Ansicht.

Nun muß allerdings hervorgehoben werden, daß es mit der eitererregenden Fähigkeit des Bac. pyoc. seine besondere Bewandnis hat. Das ist auch Schlagenhaufer nicht entgangen, und er betont ausdrücklich den exquisit blutigen Charakter des Exsudats in zweien seiner Fälle. Blutig eitrige Meningiten, durch die für die Entstehung dieser Erkrankung meist in Betracht kommenden Erreger, sind etwas durchaus Ungewöhnliches, während sie Schlagenhaufer unter drei Fällen zweimal festgestellt hat. Hier müssen also doch Momente eine Rolle spielen, die das Zustandekommen des hämorrhagischen Charakters des Exsudats begünstigen. Schlagenhaufer nimmt an (a. a. O. S. 395), daß anscheinend auch ohne Durchwanderung der Gefäßwände durch den Pyocyaneus, wie in jenen metastatischen Herden, die Stoffwechselprodukte desselben so auf die Gefäßwände schädigend wirken können, daß sie für die roten Blutkörperchen in hohem Grade durchlässig werden können.“ Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung hat Schlagenhaufer nicht erbracht, wenigstens kann ich in dem Nichtauffinden von Pyoc.-Bazillen in den erkrankten Meningen einen solchen nicht erblicken. Worauf dieser Mißerfolg beruht hat, kann ich nicht beurteilen. Schlagenhaufer ist das auch selbst aufgefallen, denn er hebt hervor (S. 396), „daß es uns schwer fiel, zum Teil unmöglich war, die Stäbchen im Schnitt nachzuweisen . . ., in zwei unserer Fälle stimmt dieser fehlende Nachweis im Schnitt völlig überein mit der geringen oder ganzen negativen Zahl im Deckglaspräparat von Eiter, bzw. der zentrifugierten Lumbalflüssigkeit. Er steht aber in allen Fällen in auffallendem Gegensatz mit dem reichlichen Aufgehen auf den Kulturmedien“.

Schon Krannhals hatte seinerzeit auf den, seiner Ansicht nach schwer gelingenden Nachweis der Pyoc.-Bazillen in Gewebsschnitten aufmerksam gemacht, während ich selbst in allen Fällen, in denen ich die Anwesenheit der Pyoc.-Bazillen in erkrankten Organen mittels Kultur-

verfahrens festgestellt hatte, sie auch mühelos in Schnitten in der für sie typischen Anordnung in den Gefäßwänden auffinden konnte. Es wäre also doch denkbar, daß Schlagenhaufer, bei Anwendung anderer Färbungsmethoden, die als Erreger der Meningiten durch Kulturverfahren aufgedeckten Pyoc.-Bazillen, auch bei der histologischen Untersuchung der erkrankten Meningen, gesehen haben würde. Wie dem aber auch sei, so viel steht fest, daß der Pyoc.-Bac. auch an der in Rede stehenden Örtlichkeit zu entzündlichen Veränderungen geführt hat, die in einem wesentlichen Punkte von den, durch die bekannten pyogenen Erreger verursachten, Meningiten abweichen, indem hier das Exsudat einen stark hämorrhagischen Charakter darbot.

Wie bei den zur Nekrose führenden Prozessen, macht sich also auch bei den mit ausgesprochener Exsudatbildung einhergehenden eitrigen Entzündungen die Eigenschaft des Pyoc.-Bacillus, hämorrhagische Zustände herbeizuführen, deutlich bemerkbar. Kreibig und Hitschmann haben in ihrer mehrfach zitierten Arbeit das Ausbleiben exsudativ eitriger Vorgänge in der Haut, wie erwähnt, darauf zurückführen zu sollen geglaubt, daß es wegen der Schnelligkeit im Verlauf des Prozesses nicht zur Auswanderung von Leukozyten kommt. Ich teile diese Auffassung nicht. Man kann sich bei anderen, auch durch das Auftreten hämorrhagischer Veränderungen gekennzeichneten, Erkrankungen der Haut davon überzeugen, daß sich innerhalb weniger Stunden ein solches hämorrhagisches Exanthem in ein hämorrhagisch-eitriges und schließlich in ein rein eitriges umwandelt. Ich habe das speziell in einem Fall von ulzeröser, durch Staphylokokken verursachter, Endocartitis gesehen, bei der die anfangs hämorrhagischen, flohstichartigen Effloreszenzen an der Haut in allerkürzester Zeit in ausgesprochene Pusteln übergingen. Der Fall verlief tödlich, und ich konnte durch histologische Untersuchung der Haut den Beweis liefern, daß es sich um echte Staphylokokkenmetastasen in die Arterienäste der Cutis und Subcutis gehandelt hat.

Es bleibt keine andere Erklärung, als daß es die Art des Krankheitserregers ist, die bestimmend auf den Ablauf der durch sie in den verschiedenen Organen gesetzten Veränderungen wirkt, und daß bei der Invasion des Bac. pyoc. in die Gewebe, sie mag ektogen oder hämatogen erfolgen, sich negativ chemotaktische Einflüsse bemerkbar machen, daß es überwiegend hämorrhagisch-nekrotische Prozesse sind, die der Bac. pyoc. auslöst, und daß auch dann, wenn er zu exsudativ-eitrigen Vorgängen Anlaß gibt, eine nicht verkennbare Neigung zum Auftreten hämorrhagischer Beimengungen zu den Exsudaten besteht.

Während wir also über die Art der Einwirkung des Bac. pyoc. auf

die Gewebe und die damit zusammenhängenden krankhaften Veränderungen in den von ihm befallenen Organen, sowie über seine Eingangspforten in den menschlichen Körper verhältnismäßig gut orientiert sind, steht es mit der klinischen Diagnose der durch ihn hervorgerufenen Erkrankungen schlecht. Das haben auch alle neueren Untersucher rückhaltlos eingestanden, und ich kann in dieser Beziehung nur wiederholen, was ich vor 6 Jahren über diesen Punkt (a. a. O.) ausgesprochen habe. Es gibt, abgesehen von dem kulturellen Nachweis des Bac. pyoc. im strömenden Blut, kein Symptom, das uns mit absoluter Sicherheit zu der Diagnose einer Pyoc.-Infektion berechtigte. In zweiter Linie kommt dem, von Kreibig und Hitschmann als Ekthyma gangraenos. bezeichneten, Exanthem, das durch das Auftreten an Zahl und Größe wechselnder hämorrhagischer Quaddeln, Blasen und Geschwüre charakterisiert ist, eine hohe klinische Bedeutung zu, zumal es uns auch in den Stand setzt, durch Entnahme von Gewebssaft nach Abkratzen der obersten Hautschichten oder von Blaseninhalt die Krankheitserreger im Ausstrichpräparat und durch Kultur aufzufinden. Aber dieses Exanthem ist inkonstant, und sein Fehlen kann nicht gegen die Diagnose einer Pyocyaneus-Erkrankung verwertet werden.

Dem Verhalten des Urins und Sputums ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da es, wie die anatomische Untersuchung gelehrt hat, möglich ist, daß Pyoc.-Bazillen sowohl durch die Lungen als die Nieren nach außen befördert werden können. Bei den mit Magen-Darmveränderungen einhergehenden, wie wir gesehen haben, unter dem Bilde der Gastroenteritis verlaufenen, Fällen ist auf die Anwesenheit von Pyoc.-Bazillen im Erbrochenen und in diarrhoischen Stühlen zu fahnden. Ich glaube, daß ihrem Vorkommen in den Dejektionen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt, und daß der Befund von reichlichen Pyoc.-Bazillen im Stuhl oder im Erbrochenen bei Kindern mit gastro-enteritischen Erscheinungen zu der Annahme berechtigt, den Bac. pyoc. für diese verantwortlich zu machen. Nach dieser Richtung bedarf es noch sehr einer Vervollständigung unserer bisherigen Kenntnisse.

Ich hoffe, durch die vorstehenden Mitteilungen, speziell durch die eingehende Darlegung der, bei meinen anatomisch-histologischen Untersuchungen gewonnenen Befunde, die uns eine ganz charakteristische, für den Bac. pyoc. als pathognomonisch anzusehende, Lokalisation dieses Mikroben in den erkrankten Organen zeigen, eine feste, auch einer weitgehenden Skepsis gegenüber standhaltende, Grundlage für die Ansicht geschaffen zu haben, daß der Bac. pyoc. als ein auch für den Menschen echt pathogener Bacillus anzusehen ist.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VI—XI.)

Tafel VI.

Fig. a. Weicher Gaumen der Typhuspatientin von Fall 7; vgl. Text S. 500.

Fig. b. Magen des 3 wöch. Kindes von Fall 9; vgl. Text S. 502.

Fig. c. Stück Ileum mit einem kranken Peyerschen Plaque desselben Falles; vgl. Text S. 502.

Tafel VII.

Fig. 1. Reinkultur des Bac. pyoc.

Fig. 2. Pyocyaneusbazillen mit je einer endständigen Geißel.

Fig. 3. Schnitt durch die Haut des 9 monat. Kindes von Fall 6; vgl. Text S. 498/499.

Fig. 4. Arterie mit Bazilleninfiltrat der Wand aus dem gleichen Schnitt; vgl. Text S. 498/499.

Fig. 5. Schnitt durch die Haut des 17 jähr. Knaben von Fall 3; vgl. Text S. 495/496.

Tafel VIII.

Fig. 6. Arterie aus dem gleichen Schnitt, dicht oberhalb des unteren Randes gelegen; vgl. Text S. 495/496.

Fig. 7. Schnitt aus einer anderen kranken Hautstelle desselben Falles; Defekt der Oberhaut, Nekrose des Corium und der Subcutis, Erhaltung der Knäuel- und Talgdrüsen, multiple Arteriendurchschnitte mit dunklen Säumen; vgl. Text S. 495/496.

Tafel IX.

Fig. 8. Arterie, links unten, aus dem zu Fig. 7 gehörenden Schnitt; Bakterieninfiltrat der Wand; vgl. Text S. 495/496.

Fig. 9. Schnitt durch einen Nekroseherd der Magenwand Fall 9; vgl. Text S. 503.

Fig. 10. Arterie aus diesem Schnitt mit bazillärer Infiltration der Wand; vgl. Text S. 503.

Tafel X.

Fig. 11. Schnitt durch einen Nekroseherd des weichen Gaumens des Typhuspatienten, Fall 7; vgl. Text S. 500.

Fig. 13. Schnitt durch einen Nekroseherd des Dickdarms der an Tuberkulose verstorbenen Frau, Fall 2; vgl. Text S. 494.



Tafel XI.

Fig. 12. Blutgefäß aus dem in Fig. 11 dargestellten Schnitt durch einen Nekroseherd des weichen Gaumens mit einer dichten Bazilleninfiltration; vgl. Text S. 500.

Fig. 14. Arterie mit massigem Bazilleninfiltrat in der Wand aus dem, in Fig. 13, Taf. V dargestellten, Schnitt durch einen Nekroseherd des Dickdarms; vgl. Text S. 494.

Fig. 15. Schnitt aus der Niere eines, in dieser Arbeit nicht berücksichtigten, Falles; schwache Vergrößerung; hämorrhag. nekrot. Herd in der Gegend der Grenzschicht und Markkegelbasis. Im Schnitt rechts prall gefüllte Kapillaren. Oberhalb und nach links von der Mitte ein Arterienoval mit dunklem, zum Teil doppelt konturiertem, Saum; drei andere, teils quer, teils längs durchschnittene Arterienäste mit gleich dunkler Wandzeichnung in der unteren Schnitthälfte; vgl. übrigens Text S. 514 oben.

Fig. 16. Längs getroffener Arterienast aus dem gleichen Schnitt mit dichtem, hauptsächlich die Adventitia betreffenden, Bazilleninfiltrat; in der Umgebung klumpiges Chromatin.

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“
zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Lentz.)

Vergleichende Untersuchungen über Giftbildung in Diphtheriebazillenkulturen.

Von

Marinestabsarzt Dr. Gräf,
kommandiert zum Institut.

Um festzustellen, ob die Toxinerzeugung verschieden sei bei Diphtheriestämmen, welche von schwer akut Erkrankten stammten im Gegensatz zu Kulturen, welche von sogenannten Dauerausscheidern gewonnen werden konnten (darunter wurden schon Rekonvaleszenten drei Wochen nach der Entfieberung und Schwinden der örtlichen Krankheitszeichen verstanden), wurden die folgenden Versuchsreihen angestellt. Kulturen von dauernd gesunden Bazillenträgern sind mangels Materials nicht untersucht worden. 18 am Institut tätige Personen, vorzugsweise im Untersuchungsamt beschäftigt, wurden mit negativem Resultat auf Diphtheriebazillen untersucht. Zur Herstellung des Toxins kam Bouillon (50 ᶜᵐ) zur Verwendung, bereitet aus mehrere Tage gelagertem Fleisch mit Marmorstaub versetzt, in Erlenmeyerkölbchen von etwa 100 ᶜᶜᵐ Fassungsvermögen.

Nach 10 und nach 20 Tagen wurde den Kölbchen, welche bei 37° im Brutschrank gehalten waren, die Versuchsmenge entnommen, und nach Ehrlichs Vorgang mittels Toluol die Diphtheriebazillen abgetötet. Die Toxinprüfung wurde folgendermaßen ausgeführt:

Von je 3 Meerschweinchen, 250 ^{grm} schwer, erhielt das erste 0·2 ^{ccm} Toxin nahe dem Schwertfortsatz unter die Haut eingespritzt, das zweite 0·1 ^{ccm} Toxin und ein drittes 1·0 ^{ccm} Toxin und dazu 0·1 ^{ccm} Antitoxin (500 fach). Die Beobachtung dauerte $4^1/_2$ Tag.



A. Stämme von akuten schweren Krankheitsfällen.

1. Fall K. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. Meerschweinchen stirbt nach 48 Stunden. Befund typisch für Diphtherie mit 0·2 ccm. Mit 0·1 ccm Meerschweinchen nur erkrankt.

20 tägiges Toxin. Dasselbe Resultat.

Mit 1·0 ccm Toxin und 0·1 ccm Antitoxin. Tiere gesund geblieben.

2. Fall D. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. Tod nach 4 Tagen mit 0·2 und 0·1 ccm. Typischer Befund. Mit 0·1 und 0·05 ccm Versuch wiederholt. Bei letzterer Versuchsmenge nur Erkrankung hervorgerufen.

20 tägiges Toxin. Tod innerhalb 4 Tagen mit 0·2 und 0·1 ccm. Typischer Befund. Mit 0·05 ccm wird innerhalb 4 Tagen Tod mit typischem Befund hervorgerufen, mit 0·01 nur Erkrankung des Versuchstieres.

3. Fall Sch. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm nur krankmachend.
20 „ „ „ „

4. Fall M. (Seit 1/4 Jahr im Institut fortgezüchtete Kultur.)

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm nur krankmachend.
20 „ „ „ „

5. Fall Sch. (Seit 1/4 Jahr im Institut fortgezüchtete Kultur.)

10 tägiges Toxin. 0·2 ccm tötet in 2 Tagen. Befund typisch. 0·1 ccm macht nur krank.

20 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.

6. Fall R. (Untersuchungsamt.)

10 tägiges Toxin. 0·2 ccm tötet in 3 Tagen. Typischer Befund.

20 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm töten in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·05 ccm macht nur krank.

7. Fall F. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. Tötet in 4 1/2 Tagen bei 0·2 ccm; 0·1 ccm macht nur krank.

20 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.

8. Fall K. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

9. Fall R. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

10. Fall H. (Untersuchungsamt.)

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

11. Fall B. (Virchow-Krankenhaus.) Siehe Reihe B, Nr. 24.

10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

12. Fall S. (Virchow-Krankenhaus.)

10 tägiges Toxin. Bei 0·2 ccm Tod in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

20 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.



13. Fall M. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

14. Fall K. (Untersuchungsamt.)
10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

15. Fall M. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin. 0·2 und 0·1 ccm machen nur krank.
20 „ „ „ „

16. Fall H. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin. Mit 0.2 ccm Tod nach 4 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin. Mit 0·2 und 0·1 ccm Tod nach 2 Tagen. Typischer Befund. 0·05 ccm macht nur krank.

17. Fall F. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin macht in Dosen von 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ . Dasselbe Resultat.

18. Fall G. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin tötet in 2 Tagen bei 0·2 ccm. Typ. Befund. Bei 0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin. Tod in 2 Tagen bei 0·2 und 0·1 ccm; bei 0·05 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·01 ccm macht nur krank.

19. Fall E. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ . Dasselbe Resultat.

20. Fall M. (Virchow-Krankenhaus.)
Bei 10 und 20 tägigem Toxin dasselbe Resultat.

21. Fall N. (Virchow-Krankenhaus.)
Bei 10 und 20 tägigem Toxin dasselbe Resultat.

22. Fall O. (Virchow-Krankenhaus.)
Bei 10 und 20 tägigem Toxin dasselbe Resultat.

23. Fall D. (Untersuchungsamt.)
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ . Bei 0·2 ccm Tod in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

24. Fall B. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin. Bei 0·2 ccm Tod in 2 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

25. Fall B. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin macht in Dosen von 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typischer Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

26. Fall S. (Virchow-Krankenhaus.)
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ . Dasselbe Resultat.

27. Fall K. (Virchow-Krankenhaus.)
Dasselbe Resultat bei 10 und 20 tägigem Toxin.
28. Fall G. (Untersuchungsamt.)
Dasselbe Resultat bei 10 und 20 tägigem Toxin.
29. Fall Sch. (Untersuchungsamt.)
Dasselbe Resultat bei 10 und 20 tägigem Toxin.
30. Fall G. (Untersuchungsamt.)
Dasselbe Resultat bei 10 und 20 tägigem Toxin.

B. Stämme von Genesenen.

1. Fall A. (Untersuchungsamt.)
a) 4 Wochen nach der Erkrankung.
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ hat dasselbe Resultat.
b) 8 Wochen nach der Erkrankung.
10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen. Typ. Befund
0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
2. Fall P. (Virchow-Krankenhaus.) 2 Monate nach der Erkrankung
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ hat dasselbe Resultat.
3. Fall B. (Virchow-Krankenhaus.) 1 Monat nach der Erkrankung
10 und 20 tägiges Toxin haben dasselbe Resultat.
4. Fall R. (Virchow-Krankenhaus.) 1 Monat nach der Erkrankung
10 und 20 tägiges Toxin haben dasselbe Resultat.
5. Fall Sch. (Virchow-Krankenhaus.) 2 Monate nach der Erkrankung
10 und 20 tägiges Toxin haben dasselbe Resultat.
6. Fall Sch. (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung
10 und 20 tägiges Toxin haben dasselbe Resultat.
7. Fall S. (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung
10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 1 Tag. Typischer Befund
0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
8. Fall S. (Virchow-Krankenhaus.) 30 Tage nach der Erkrankung (Nasendiphtherie.)
10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
20 „ „ . Dasselbe Resultat.
9. Fall L. (Virchow-Krankenhaus.) 3 Monate nach der Erkrankung (Nasendiphtherie.)
10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen. Typ. Befund
0·1 ccm macht nur krank.
20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm in 2 Tagen; bei
0·05 ccm macht es nur krank.
10. Fall E. (Virchow-Krankenhaus.) 4 Wochen nach der Erkrankung
10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm. Typischer Befund
0·05 ccm macht nur krank.



20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen, bei 0·1 ccm in 3 Tagen. Typischer Befund. 0·05 ccm macht nur krank.

11. **Fall R.** (Virchow-Krankenhaus.) 6 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
 20 „ „ tötet in 24 Stunden bei 0·2 und 0·1 ccm. Typischer Befund. 0·05 ccm macht nur krank.

12. **Fall H.** (Virchow-Krankenhaus.) 21 Tage nach der Erkrankung.
 10 und 20 täg. Toxin machen bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

13. **Fall P.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung. (Nasendiphtherie.)
 10 täg. Toxin tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen, 0·1 ccm macht nur krank.
 20 „ „ macht in Dosen von 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

14. **Fall K.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
 Bei 20 tägigem Toxin dasselbe Resultat.

15. **Fall G.** (Virchow-Krankenhaus.) $^1/_4$ Jahr nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm in 2 Tagen. Typischer Befund. 0·05 ccm macht nur krank.
 20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm in 2 Tagen. 0·05 ccm macht nur krank.

16. **Fall B.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm in 1 bzw. 2 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank.
 20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 1 Tag, bei 0·1 ccm in 2 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank.

17. **Fall E.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen, bei 0·1 ccm in 3 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank.
 20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

18. **Fall R.** (Virchow-Krankenhaus.) 4 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.
 20 „ „ dasselbe Resultat.

19. **Fall B.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 und 0·1 ccm in 3 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank.
 20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

20. **Fall S.** (Virchow-Krankenhaus.) 6 Wochen nach der Erkrankung.
 10 und 20 täg. Toxin machen bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

21. **Fall B.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.
 10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.
 20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen, bei 0·1 ccm in 3 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank,

22. **Fall B.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.

10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen, bei 0·1 ccm in 3 Tagen, 0·05 ccm macht nur krank.

23. **Fall G.** (Virchow-Krankenhaus.) 4 Wochen nach der Erkrankung.

10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

20 „ „ tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

24. **Fall B.** (Siehe Nr. 11 der Reihe A. Virchow-Krankenhaus.) 35 Tage nach der Erkrankung.

10 und 20 täg. Toxin machen bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

25. **Fall S.** (Virchow-Krankenhaus.) 3 Wochen nach der Erkrankung.

10 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

20 „ „ tötet bei 0·2 ccm in 2 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

26. **Fall P.** (Siehe Nr. 13 dieser Gruppe. Virchow-Krankenhaus.) Nasendiphtherie, 4 Wochen nach der Erkrankung.

10 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

20 tägiges Toxin macht bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

27. **Fall F.** 3 Monate nach der Erkrankung.

10 und 20 täg. Toxin machen bei 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

28. **Fall B.** (Siehe Nr. 21 dieser Gruppe. Virchow-Krankenhaus.) 6 Wochen nach der Erkrankung.

10 täg. Toxin macht in Dosen von 0·2 und 0·1 ccm nur krank.

20 tägiges Toxin tötet bei 0·2 ccm in 3 Tagen. Typ. Befund. 0·1 ccm macht nur krank.

Nicht selten gingen bei den Versuchen die Meerschweinchen noch in der Folgezeit (7 bis 14 Tagen) ein. Dann war oft Abszeßbildung an der Toxininjektionsstelle festzustellen. Starke Abmagerung folgte fast allen Toxineinverleibungen. Auch bei scheinbar völlig genesenen Meerschweinchen war die Injektionsstelle und deren weitere Umgebung im Unterhautzellgewebe dunkel verfärbt und serös durchtränkt.

Zur Verwendung kamen in der 1. Gruppe 30 Fälle möglichst schweren klinischen Verlaufs als Ausgangsmaterial für die Reinzüchtung der Kulturen. Mehrere Kulturen waren im Institut etwa schon $^1/_4$ Jahr lang fortgezüchtet. Meist waren die Kulturen 8 bis 14 Tage auf Löfflerserum gehalten, bevor damit die Giftbouillon angesetzt wurde.

Von 28 sogenannten Dauerausscheidern in der 2. Versuchsgruppe wurde das Material frühestens 3 Wochen nach der Erkrankung, in mehreren Fällen aber noch erheblich später (bis 3 Monate nach Ablauf der klinischen Erscheinungen) gewonnen. Dreimal wurden von denselben Genesenen Stämme isoliert und untersucht.



Die Wirkung war:	Toxin	Kubikzentimeter	Zahl der benutzten Meerschweinchen	Tod innerhalb 2 Tagen	Tod in 2 bis 3 Tagen	Tod in 3 bis $4^1/_2$ Tag.	Nur mehr od. weniger krank (lokale Erscheinung an der Injektionsstelle)	Summe der innerhalb $4^1/_2$ Tagen gestorbenen Meerschweinchen
A. Bei aus frischen Diphtheriefällen gezüchteten Stämmen	10 tägig.	0·2	30	4	2	3	21	9
		0·1	30	—	—	1	29	1 } 10
		0·05	1	—	—	—	1	—
	20 tägig.	0·2	30	2	4	1	23	7
		0·1	30	1	1	1	27	3 } 11
		0·05	4	—	1	—	3	1
B. Bei den von Genesenen gezüchteten Stämmen	10 tägig.	0·2	28	6	6	—	16	12
		0·1	28	3	2	—	23	5 } 17
		0·05	5	—	—	—	5	—
	20 tägig.	0·2	28	5	5	—	18	10
		0·1	28	4	p3	—	21	7 } 17
		0·05	7	—	—	—	7	—

Ergebnisse.

Die Giftproduktion war in etwa der Hälfte der Beobachtungen vom 10. bis zum 20. Tage stärker als in den ersten 10 Tagen. Doch nicht selten erwies sich die 10 tägige Bouillon toxischer als diejenige, in welche 20 Tage lang von den Diphtheriebazillen Gift ausgeschieden war.

Wesentliche Unterschiede in der Gifterzeugung der Stämme beider Gruppen sind nicht beobachtet. Auch die lange Zeit von Genesenen beherbergten Stämme erwiesen sich zum Teil als so giftig, daß sie Meerschweinchen von 250 grm Körpergewicht innerhalb $4^1/_2$ Tagen unter den bekannten Erscheinungen und Sektionsergebnissen zu töten vermochten, wenn die Bouillon in Mengen von 0·2 oder 0·1 ccm eingespritzt wurde. Ja fast scheint es, als ob die von Genesenen gezüchteten Stämme mehr Gift produziert hätten, als die aus frischen schweren Krankheitsfällen stammenden.

Literatur.

1. Kober, Die Verbreitung des Diphtheriebacillus auf der Mundschleimhaut gesunder Menschen. *Diese Zeitschrift.* 1899.

2. Scheller, Diphtherie. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* 1908. Erg.-Bd. II. (Hier und in Nr. 3 weitere Literatur angegeben.)

3. *The Bacteriology of Diphtheria.* 1908. Edited by Nuttall. Chicago.

4. Comparative toxin-production in Diphtheria strains. Jane L. Berry and Luisa P. Blackburn. *Journ. of Infectious diseases.* Chicago. May 1912. Vol. XII.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Lemberg.]
(Direktor: Prof. Dr. P. Kučera.)

Über einen choleraähnlichen Vibrio.

Von

Dr. **Napoleon Gąsiorowski.**

In einer Sitzung des Vereines der Ärzte in Lemberg im Jahre 1909 habe ich über das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung eines klinisch choleraverdächtigen Falles berichtet und die dabei isolierten Vibrionen demonstriert. Die gefundenen Vibrionen wiesen sowohl morphologisch, wie auch in bezug auf ihr Verhalten auf Nährböden und ihre Tierpathogenität alle für den Choleravibrio typischen Merkmale auf. Erst die spezifischen Immunitätsreaktionen — Agglutinationsprobe und der Pfeiffersche Versuch — haben bewiesen, daß die isolierten Mikroorganismen in die Gruppe der choleraähnlichen Vibrionen gehören, welch letzteres Ergebnis neuerdings noch durch die Komplementbindungsmethode ergänzt und bestätigt wurde. Mit Rücksicht darauf, daß die Forschungen auf diesem Gebiet überhaupt noch nicht abgeschlossen sind und daß über das Wesen der choleraähnlichen Vibrionen besonders in der letzten Zeit vielfach diskutiert wird, erlaube ich mir den Verlauf und die Ergebnisse meiner Untersuchungen ausführlicher darzulegen.

Im September 1908 hat Dr. Michalik aus Tarnopol Dejecta eines choleraverdächtigen Kranken behufs der bakteriologischen Untersuchung in das hiesige Institut für Hygiene eingesendet. Den Angaben nach hat der Kranke, M. B., 34 Jahre alt, am 6. September Konstantynów nowy in Podolien, welches in der Zeit choleraverseucht war, verlassen und ist nach der Ankunft in Tarnopol am 12. September plötzlich erkrankt.



wobei klinisch ausgesprochene Cholerasymptome konstatiert wurden. Der dunkelgelbe, wässerige, mit Schleimflocken gemischte Stuhl wurde am zweiten Krankheitstage entnommen. In den mit verdünnter Karbolfuchsinlösung gefärbten Ausstrichpräparaten war unmöglich unter der vielgestaltigen Darmflora etwas Verdächtiges zu finden. Erst nach 24 Stunden haben sich im Peptonwasser zahlreiche, mit hochwertigem Choleraserum inagglutinable Vibrionen gezeigt.

Der Kranke ist am dritten Krankheitstage, d. h. 15. September, unter typischen Cholerasymptomen gestorben. In den mikroskopischen Präparaten, welche aus dem bei der Sektion entnommenen Dünndarminhalte hergestellt wurden, hat man nun Kommabazillen fast in Reinkultur gefunden. Ebenso auf dem mit demselben Untersuchungsmateriale geimpften Cholerapeptonwasser hat sich schon nach 6 Stunden ein Häutchen aus reinen Vibrionen gebildet. Auf den Agar- und Gelatineplatten sowie auf dem Conradi-Drigalskischen Lackmusnutroseagar erschienen Vibrionenkolonien in auffallend überwiegender Zahl.

Bemerkenswert ist der quantitative Unterschied der Vibrionen in dem ersten und zweiten Untersuchungsmateriale, d. h. in den Stuhlentleerungen und in dem bei der Sektion entnommenen Dünndarminhalte. In dem ersteren konnte man mikroskopisch keine Vibrionen finden und erst nach 24 Stunden wurden sie im Peptonwasser festgestellt; in dem „post mortem" entnommenen Darminhalte sind dagegen sowohl mikroskopisch, wie auch auf den Platten die Vibrionen fast in Reinkultur aufgetreten. Die Ursache hierfür liegt aller Wahrscheinlichkeit nach darin, daß das erste Material aus dem Anfangsstadium der Krankheit stammte, und daß während des 24stündigen Transportes desselben die Vibrionen durch andere Darmbakterien überwuchert wurden.

Der isolierte „Vibrio Tarnopol" stellt sich als ein kurzes, deutlich gekrümmtes Stäbchen dar; er besitzt eine endständige Geißel, der er eine lebhafte „mückenschwarmartige" Bewegung verdankt. Er läßt sich mit allen gewöhnlichen Methoden mit Ausnahme der Gramschen färben. Auf der Oberfläche des Peptonwassers bildet er Häutchen bei gleichzeitig gleichmäßiger Trübung des Peptonwassers, welche auch in Bouillon zu bemerken ist. Auf den Gelatineplatten erscheinen schon nach 18 Stunden die bekannten runden, unregelmäßig konturierten und wie mit feinen Glassplitterchen bestreuten Kolonien, die später eine ziemlich schnell fortschreitende Verflüssigung des Nährbodens verursachen. In den Gelatinestichkulturen bildet sich in der oberen Partie des Verflüssigungstrichters die charakteristische Luftblase. Die Agarkolonien sind durchscheinend und opaleszierend, auf Conradi-Drigalski durchscheinend und bläulich gefärbt. Auf dem Schrägagar wächst der Vibrio als ein durchscheinender,



grauer, auf Kartoffeln als ein glänzender, graugelber Belag; die Kulturen phosphoreszieren nicht, die Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht.

Die Nitrosoindolreaktion tritt schon bei der 6 stündigen Kultur auf, nimmt nach und nach an Intensität zu und weist im Vergleich mit der Rotreaktion der in Kijow im Jahre 1908 isolierten fünf Cholera- und drei choleraähnlichen Vibrionenstämme insofern ein interessantes Verhalten auf, daß man nach Zusatz von gleichen Mengen der reinen Schwefelsäure zu gleichen Peptonwassermengen von gleichalten Kulturen immer beobachten konnte, daß die Nitrosoindolreaktion des „Vibrio Tarnopol" sowohl was Intensität der Färbung, wie auch den Farbenton anbelangt, der Reaktion der fünf Cholerastämme vollkommen entsprach, wogegen die Rotfärbung bei den drei choleraähnlichen Stämmen stets viel schwächer und ihr Farbenton konstant ein anderer war.

Die hämolytische Probe nach Kraus fiel mit dem „Tarnopolstamm" immer positiv aus, d. h. es wurde auf den mit 10 Prozent defibrinierten Pferde-, Hammel- oder Kalbsblutes versetzten Agarplatten unter der Kolonie und rund um sie herum stets eine helle Zone beobachtet. Ich muß jedoch gleichzeitig bemerken, daß mir die hämolytische Probe in einer Reihe von Versuchen, die ich mit den oben erwähnten fünf Cholera-, sowie mit den drei choleraähnlichen Stämmen vorgenommen habe, keineswegs ganz sichere und befriedigende Resultate ergeben hat.

Auf den mit Pferdeblut versetzten Agarplatten hellen sämtliche Cholerastämme (5) den Nährboden auf, wogegen bei den choleraähnlichen Stämmen (3) die hämolytische Wirkung nur bei einigen Kolonien zu bemerken ist, im allgemeinen kann man jedoch sagen, daß die Blutkörperchen größtenteils nicht aufgelöst werden. Diese unsicheren Resultate, die der Verwendung des Pferdeblutagars zum Zwecke der Differentialdiagnostik im Wege stehen, sind nach Schumacher einer höheren Empfindlichkeit der Pferdeblutkörperchen den mechanischen, thermischen und chemischen Reizen gegenüber (das Mischen des Blutes mit stark alkalischem Agar von 45° C.) zuzuschreiben.

Bei den Versuchen mit Hammel- und Kalbsblutagar wurde die Aufhellung des Nährbodens bei den fünf Cholerastämmen niemals beobachtet; von den drei choleraähnlichen Stämmen haben zwei stark hämolytisch gewirkt, wogegen der dritte sich dabei wie die echten Cholerastämme, d. h. negativ verhielt.

Auf Grund dieser Ergebnisse wäre anzunehmen, daß das Auftreten der Hämolyse auf den mit Hammel- und Kalbsblute versetzten Agarplatten gegen die Choleradiagnose spricht, die fehlende Hämolyse dagegen noch keinen genügenden Beweis für die Choleranatur des untersuchten Vibrio liefert. Jedoch auch die erste Hälfte dieses Schlußsatzes hat an ihrem

Wert eingebüßt, seitdem durch die Forschung von Neufeld und Händel, Mühlens und Raven, Huntenmüller und Ornstein nachgewiesen wurde, daß auch unter den echten Choleravibrionen hämolysinbildende Stämme vorkommen.

Was die Virulenz des „Vibrio Tarnopol" betrifft, erwies sich derselbe den Meerschweinchen gegenüber ziemlich hoch virulent; $^{1}/_{10}$ einer Normalöse einer 24 stündigen Agarkultur tötete ein Meerschweinchen in 24—28 Stunden, wobei eine beginnende serofibrinöse Peritonitis konstatiert wurde. Für Tauben dagegen war der „Tarnopolstamm" nur von einer sehr schwachen Virulenz; eine Dose von 0·1, ja sogar 0·5 einer Normalöse in den M. pectoralis geimpft, ist nämlich ohne jedwede Wirkung geblieben und erst 1 Normalöse tötete die Taube binnen 18—24 Stunden. Im Blute und in den inneren Organen waren keine Vibrionen zu finden, ein Beweis, daß es sich dabei um keine Septikämie, sondern um eine toxische Wirkung handelt. Durch diese schwache Taubenpathogenität scheidet sich der „Vibrio Tarnopol" aus der Gruppe des Vibrio Metschnikoff aus.

Wie aus den bisher erwähnten Beobachtungen ersichtlich ist, unterscheidet sich der „Vibrio Tarnopol" — wenn man aus den oben angeführten Gründen von der hämolytischen Plattenprobe absieht — in keiner Richtung von dem Kochschen Kommabacillus. Der Unterschied tritt erst bei serobiologischen Prüfungen zutage.

Was zunächst die Agglutination betrifft, so wurde diese mit 5 hochwertigen Choleraimmunsera und mit dem Serum eines mit „Vibrio Tarnopol" immunisierten Kaninchens ausgeführt (Tabelle I). Die dabei angewandten Stämme waren alle mit Ausnahme eines einzigen (VI), welcher in unserem Institut i. J. 1910 isoliert wurde (Stamm „Podwoloczyska"), dieselben, die schon bei der Cholerarotreaktion und bei den hämolytischen Proben in Verwendung gekommen sind. Sämtliche hochwertige Choleraimmunsera agglutinieren bloß die echten Cholerastämme annähernd bis zur Titergrenze; dem „Vibrio Tarnopol", sowie den drei anderen choleraähnlichen Stämmen gegenüber sind dieselben Sera mit einer einzigen Ausnahme (Agglutination vom 17. I. 1909) sogar in einer Verdünnung von 1:50 ohne jedwede Wirkung geblieben. Andererseits agglutiniert das hochwertige Serum eines mit „Vibrio Tarnopol" immunisierten Kaninchens ebenso bloß seinen homologen Stamm und läßt sowohl die echten Cholerastämme, als auch die drei anderen choleraähnlichen Vibrionen unbeeinflußt.

Die Artverschiedenheit des „Vibrio Tarnopol" einerseits und des Choleravibrio andererseits wird auch mittels des Pfeifferschen Versuches, sowie der Komplementbindungsreaktion nach Bordet-Gengou bestätigt.



Zur bakteriolytischen Probe wurde außer dem „Vibrio Tarnopol“ auch ein echter Cholerastamm von gleicher Virulenz benutzt. Die Dosis letalis für das Meerschweinchen betrug $^1/_4$ Normalöse; das Gewicht der in Anwendung gekommenen Meerschweinchen betrug 170—225 grm, die Serumverdünnungen wurden mittelst Bouillon hergestellt und stets in einem Quantum von 1 ccm intraperitoneal eingespritzt. Bei Anwendung eines Kaninchencholeraserums in Verdünnung von 1:2500 erfolgt schon in einigen Minuten eine völlige Auflösung des homologen Stammes; wurde jedoch mit demselben Serum und sogar in einer zehnfach schwächeren Verdünnung (1:250) der „Vibrio Tarnopol“ intraperitonal einverleibt, so waren stets auch in dem nach 1 Stunde entnommenen Tropfen der Peritonealflüssigkeit zahlreiche, sich lebhaft bewegende, wohl erhaltene Vibrionen zu finden. Ganz ähnlich ist die mit dem hochwertigen „Tarnapolserum“ angestellte Probe ausgefallen. Dasselbe Serum wirkte nämlich in 2000 facher Verdünnung bloß auf seinen homologen Stamm bakteriolytisch, wogegen es auch in Verdünnung von 1:200 die echten Choleravibrionen nicht zur Auflösung brachte. Bei den Kontrollversuchen (normales Kaninchenserum, sowie Bouillon mit 1 Normalöse einer 20 stündigen „Tarnopol-“ bzw. Cholerakultur) ist das Pfeiffersche Phänomen ständig negativ ausgefallen.

Zur Komplementbindungsreaktion habe ich als Antigene Bakterienemulsionen aus 24 stündigen, mit 0·85 proz. Kochsalzlösung abgeschwemmten Agarkulturen verwendet. Jede Bakterienaufschwemmung wurde nach der einstündigen Erwärmung auf 60° C. im Schüttelapparat 24 Stunden lang geschüttelt. Als hämolytisches Serum kam ein mittels Hammelblutinjektionen gewonnenes Kaninchenimmunserum zur Anwendung, das ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Assistenten Dr. Z. Steising verdanke.

Wie aus der Tabelle II zu ersehen ist, tritt die komplette Hemmung der Hämolyse nur dann auf, wenn das Choleraantigen mit dem Choleraimmunserum bzw. das mittels des „Vibrio Tarnopol“ hergestellte Antigen mit dem homologen Immunserum zusammengefügt werden, wogegen es bei der Kombination des Choleraantigens mit „Tarnopolserum“ — sogar bis zu 0·02 — und umgekehrt immer zu einer kompletten Hämolyse kommt. Nehmen wir nach de Besche und Kon an, daß das Resultat der Komplementbindungsreaktion nur dann maßgebend ist, wenn der Agglutinationstiter des Immunserums zum mindesten 1:5000 beträgt und sprechen wir demzufolge der Reaktion mit „Tarnopolserum“, dessen Titer zur Zeit der Probeausführung auf 1:500 gesunken ist, jedweden Wert ab, so müssen wir nichtsdestoweniger auf Grund der Ergebnisse mit Choleraserum, dessen Agglutinationstiter 1:5000 betrug, daran festhalten, daß auch hier das Verhalten des „Vibrio Tarnopol“ und dasjenige des echten Choleravibrio grundverschieden ist.



Tabelle I.

Immunsera		Verdünnungen der Immunsera, in der noch makroskopische Agglutination stattfand [1]										Datum der Agglutinationsprobe
		Choleravibrionen						Choleraähnliche Vibrionen				
		I	II	III	IV	V	VI	„V. Tarnopol“	A	B	C	
Cholerapferdeserum aus dem												
serotherapeutischen Institut in Wien	1906	8000	9000	9000	8000	10000	—	0	0	0	0	23. XII. 1908
„ „	1906	8000	8000	—	—	—	—	0	—	—	—	5. VIII. 1909
„ „	1907	4000	—	—	—	—	—	0	—	—	—	27. IX. 1908
„ „	1908	2000	—	—	—	—	—	0	—	—	—	„
Choleratrockenserum aus dem												
Kolleschen Institut in Bern.		1000	1000	1000	1000	1000	—	0	0	0	0	15. XII. 1908
Choleraserum eines mit												
Stamm I immunisierten Kaninchens	1909	10000	8000	7000	10000	10000	—	0	0	50	0	17. I. 1909
„ „	1909	10000	8000	—	—	—	—	0	—	—	—	26. VIII. 1909
„ „	1909	5000	—	—	—	—	8000	0	—	—	—	23. IV. 1912
Serum eines mit „Vibrio Tarnopol“												
immunisierten Kaninchens . . .	1909	0	0	0	0	0	—	5000	0	0	0	20. I. 1909
„ „	1909	0	0	—	—	—	—	4000	—	—	—	26. VIII. 1909
„ „	1909	0	—	—	—	—	0	500	—	—	—	23. IV. 1912

[1] Die schwächste Verdünnung = 1 : 50.

Tabelle II.

Antigen (Bakterienaufschwemmung in 0·85 Prozent Kochsalzlösung)	Inaktiv. Kaninchenimmunsera hergestellt durch Injektionen von Stamm		10% Komplement (frisches Meerschweinchenserum)	Hämolysin (dreifache Titerdosis)	5% Hammelblutkörper in 0·85% Kochsalzlösung	Ergebnis
„Vibrio Tarnopol“ 0·5 ccm	„Tarnopol“ (Agglutinationstiter 1:500 = 0·002)	0·02	0·1	0·005	1 ccm	+ + +
„		0·01	„	„	„	+ + +
„		0·005	„	„	„	+ +
„		0·0033	„	„	„	+
„		0·0025	„	„	„	+
„		0·002	„	„	„	±
„		0·001	„	„	„	—
„		0·0005	„	„	„	—
„		0·00033	„	„	„	—
„		0·00025	„	„	„	—
„	Cholera I (Agglutinationstiter 1:5000 = 0·0002)	0·02	0·1	0·005	1 ccm	—
„		0·01	„	„	„	—
„		0·005	„	„	„	—
„		0·0033	„	„	„	—
„		0·0025	„	„	„	—
„		0·002	„	„	„	—
„		0·001	„	„	„	—
„		0·0005	„	„	„	—
„		0·00033	„	„	„	—
„		0·00025	„	„	„	—
Choleravibrio I 0·4 ccm	Cholera I (Agglutinationstiter wie oben)	0·02	0·1	0·005	1 ccm	+ + +
„		0·01	„	„	„	+ + +
„		0·005	„	„	„	+ + +
„		0·0033	„	„	„	+ + +
„		0·0025	„	„	„	+ + +
„		0·002	„	„	„	+ + +
„		0·001	„	„	„	+ + +
„		0·0005	„	„	„	+ + +
„		0·00033	„	„	„	+ + +
„		0·00025	„	„	„	+ + +
[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

„						
„	„Tarnopol“ (Agglutinationstiter wie oben)	0·005	„	„	„	—
„		0·0033	„	„	„	—
„		0·0025	„	„	„	—
„		0·002	„	„	„	—
„		0·001	„	„	„	—
„		0·0005	„	„	„	—
„		0·00033	„	„	„	—
„		0·00025	„	„	„	—
„		0·0002	„	„	„	—
„		0·0001	„	„	„	—

Kontrollproben:

1. Hämolytisches System	—
2. Hämolysin + Blutkörper	+++
3. Komplement + „	+++
4. 0·85 Prozent Kochsalzlösung + Blutkörper	+++
5. Tarnopolantigen + Blutkörper	+++
6. Choleraantigen + „	+++
7. Tarnopolantigen + hämolytisches System	—
8. Choleraantigen + „ „	—
9. Inakt. Kaninchenimmunsera (0·02) + Blutkörper	+++
10. „ „ + hämolytisches System	—
11. „ „ + Tarnopolantigen (0·5 ccm) + Hämolysin (0·005) + Blutkörper	+++
12. „ „ + Choleraantigen (0·4 „) + „ + „	+++
13. „ „ + Tarnopolantigen (0·5 „) + Komplement (0·1) + „	+++
14. „ „ + Choleraantigen (0·4 „) + „ + „	+++
15. Inakt. Kaninchennormalserum (0·02) + hämolytisches System	—
16. „ „ + Hämolysin (0·005) + Blutkörper	+++
17. „ „ + Komplement (0·1) + „	+++
18. „ „ + Tarnopolantigen (0·5 ccm) + hämolytisches System	—
19. „ „ + Choleraantigen (0·4 „) + „ „	—
20. „ „ + Tarnopolantigen (0·5 „) + Hämolysin (0·005) + Blutkörper	+++
21. „ „ + Choleraantigen (0·4 „) + „ + „	+++

+++ = komplette Hemmung, ++ = fast kompl. H., + = starke H., ± = mäßige H., — = komplette Hämolyse.

Somit ist durch alle von uns angewandten serobiologischen Reaktionen die Artverschiedenheit des „Vibrio Tarnopol" von dem echten Choleravibrio nachgewiesen worden.

Die Beweiskraft der serobiologischen Proben in bezug auf die Choleradiagnose wurde in den letzten Jahren durch die Arbeiten von Zlatogoroff und Horowitz erschüttert. Die genannten Autoren haben gelegentlich der letzten Choleraepidemie in Rußland mehrere Vibrionenstämme isoliert, welche sich biologisch (keine Gelatineverflüssigung, fehlende Nitrosoindolreaktion) und vor allem durch veränderte Agglutinationsfähigkeit von den echten Kochschen Vibrionen unterscheiden. Nachdem jedoch den oben zitierten Autoren gelungen ist, einigen von diesen Vibrionenstämmen unter Zuhilfenahme von verschiedenen Eingriffen (Überimpfen auf Meerschweinchen und Nährböden, Beeinflussung durch hochwertige Sera, Einfrieren und Auftauenlassen u. a.) die Agglutinabilität den spezifischen Sera gegenüber wieder herzustellen, sind die Autoren zur Überzeugung gekommen, daß der Choleravibrio viel veränderlicher ist, als es bis nun angenommen werden konnte und daß er unter der Wirkung gewisser Vorgänge sowohl innerhalb des Organismus, wie auch außerhalb desselben sogar seine Agglutinabilität dem spezifischen Immunserum gegenüber verlieren kann. Mit Rücksicht darauf dürfte man also bei einer negativen Agglutinationsprobe die Choleradiagnose so lange nicht als ausgeschlossen betrachten, bis man sich mittels der von Zlatogoroff und Horowitz angegebenen Versuche nicht überzeugt hätte, ob die Agglutinabilität des isolierten Vibrio nicht wiederhergestellt werden kann. Dies gäbe natürlich in bezug auf die Sicherheit und Schnelligkeit der Choleradiagnose Anlaß zur Beunruhigung.

Wenn auch unsere Untersuchungen keineswegs das Ziel verfolgten, die Richtigkeit der angeführten Ansichten — die ja bereits von Wankel sehr ernst angefochten worden sind, — nachzuprüfen, so werfen sie doch etwas Licht auf dieses Problem. Aus dem Verlaufe der Agglutinationsprobe (Tabelle I) ist nämlich ersichtlich, daß das Verhalten des i. J. 1908 isolierten „Vibrio Tarnopol" trotz wiederholter Überimpfungen auf Nährböden und Meerschweinchen bis heute unverändert geblieben ist, d. h. er wird auch heute noch nicht durch ein Choleraimmunserum (selbst in einer Verdünnung von 1:50) zur Agglutination gebracht, wie er vor vier Jahren nicht agglutiniert wurde.

Zum Schluß wäre die Frage zu beantworten, ob der „Vibrio Tarnopol" trotz seiner Artverschiedenheit in einem ätiologischen Zusammenhange mit der Krankheit selbst steht. Diese Frage könnte nur im späteren Krankheitsstadium bzw. während der Genesung durch den Nachweis der spezifischen Antikörper im Blute des Kranken beanwortet werden.



was in unserem Falle infolge des rapiden Verlaufes und tödlichen Ausganges nicht möglich war. Wenn man nichtsdestoweniger mit Rücksicht auf die Abwesenheit von anderen bei solcher akuten Gastroenteritis gewöhnlich vorkommenden Erregern (bac. paratyphi, enteritidis Gärtneri) gezwungen wäre, dem „Vibrio Tarnopol“ doch eine ätiologische Rolle zuzuerkennen, so müßte man gleichzeitig auf Grund der epidemiologischen Daten (Ausbleiben von weiteren Fällen) annehmen, daß seine Virulenz dem Menschen gegenüber im Gegensatz zu dem Choleravibrio aller Wahrscheinlichkeit nach sehr schwach ist.

Es wurden schon mehrmals Fälle beschrieben, bei welchen choleraähnliche Vibrionen isoliert wurden, aber sämtliche Autoren wie: Kolle und Gotschlich, Flügge, Pfeiffer geben einstimmig an, daß solche Vibrionen in dem Darminhalte nur in sehr geringen Mengen vorkommen und gewöhnlich erst mittels des Anreicherungsverfahrens im Peptonwasser nachzuweisen sind. Das Erscheinen einer größeren Zahl von Vibrionenkolonien auf den mit Stuhl geimpften Platten war bis jetzt als ein fast sicheres Zeichen der Cholera asiatica angesehen. So geben z. B. Kolle und Hetsch in der letzten Auflage ihres Handbuches „Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten“ von 1911 S. 230 an: „Wenn bei der Stuhluntersuchung aus verdächtigen Krankheitsfällen in den „Originalplatten“ Vibrionenkolonien in größerer Menge gefunden werden, ist die Diagnose „Cholera“ so gut wie sichergestellt, denn es gibt keine menschliche Krankheit, bei der Vibrionen in größerer Menge im Darminhalt vorkommen, wie eben nur die Cholera.“

Der Fall „Tarnopol“ ist somit eine wichtige Warnung in dieser Richtung. Es ist — soweit ich aus der mir bekannten Literatur ersehen kann — der erste Fall, in welchem die choleraähnlichen Vibrionen fast in Reinkultur in dem Darminhalte erschienen sind und dabei den Kochschen Vibrionen sowohl morphologisch, wie auch in ihrem Verhalten auf Nährböden und den Tieren gegenüber so äußerst ähnlich waren.

Erst in der letzten Zeit haben Kandiba und Bernhardt einige klinisch sehr leicht verlaufende Fälle beschrieben, wo sie ebenfalls choleraähnliche Vibrionen fast in Reinkultur gefunden haben. Wenn auch die von diesen Autoren isolierten Vibrionen im Vergleich mit „Vibrio Tarnopol“ in mehreren wichtigen Punkten von den echten Cholerastämmen abweichen (alle bringen Milch zur Gerinnung, verflüssigen die Gelatine nicht, bei dem größten Teil ist die Rotreaktion negativ), so können auch diese Arbeiten als Beweis dienen, wie wichtig und aktuell unser Thema



ist, und wie es wünschenswert wäre auch in der Zukunft sowohl aus theoretischen, wie auch aus praktischen Gründen dasselbe im Auge zu behalten.

Literatur-Verzeichnis.

1. Bericht aus der IV. Sitzung des ärztlichen Vereins in Lemberg. *Lwowski Tygodnik Lekarski.* 1909. Nr. 8.

2. Kolle-Gotschlich, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik und Spezifizität des Koch schen Choleravibrio. *Diese Zeitschrift.* 1903. Bd. XLIV.

3. Gotschlich, Über Cholera und choleraähnliche Vibrionen unter den aus Mekka zurückkehrenden Pilgern. *Ebenda.* 1906. Bd. LIII.

4. Pfeiffer, Beiträge zur bakteriologischen Choleradiagnose nach den im Jahre 1905 gemachten Erfahrungen. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1907. Bd. XL.

5. Schumacher, Die Differentialdiagnose von Cholera und choleraähnlichen Vibrionen durch Blutagar. *Diese Zeitschrift.* 1906. Bd. LIV.

6. Mühlens-Raven, Zur Frage der Hämolysin- und Toxinbildung des Choleravibrio. *Ebenda.* 1906. Bd. LV.

7. Neufeld-Haendel, Beitrag zur Beurteilung der El Tor-Vibrionen. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1907. Bd. XXVI.

8. De Besche-Kon, Differenzierung von Cholera und choleraähnl. Vibrionen mittels der Komplementbindung. *Diese Zeitschrift.* 1909. Bd. LXII.

9. Huntemüller-Ornstein, Über den Wert der Blutplattenmethoden zur Differentialdiagnose zwischen den Erregern der Cholera und ähnlichen Vibrionen. *Ebenda.* 1911. Bd. LXX.

10. Zlatogoroff, Zur Frage der Diagnostik der Choleravibrionen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Bd. XLVIII.

11. Derselbe, Über die Aufenthaltsdauer der Choleravibrionen im Darmkanal des Kranken und über die Veränderlichkeit ihrer biologischen Eigenschaften. *Ebenda.* 1911. Bd. LVIII.

12. Horowitz, Zur Frage über die Diagnose der Choleravibrionen. *Ebenda.* 1911. Bd. LVIII.

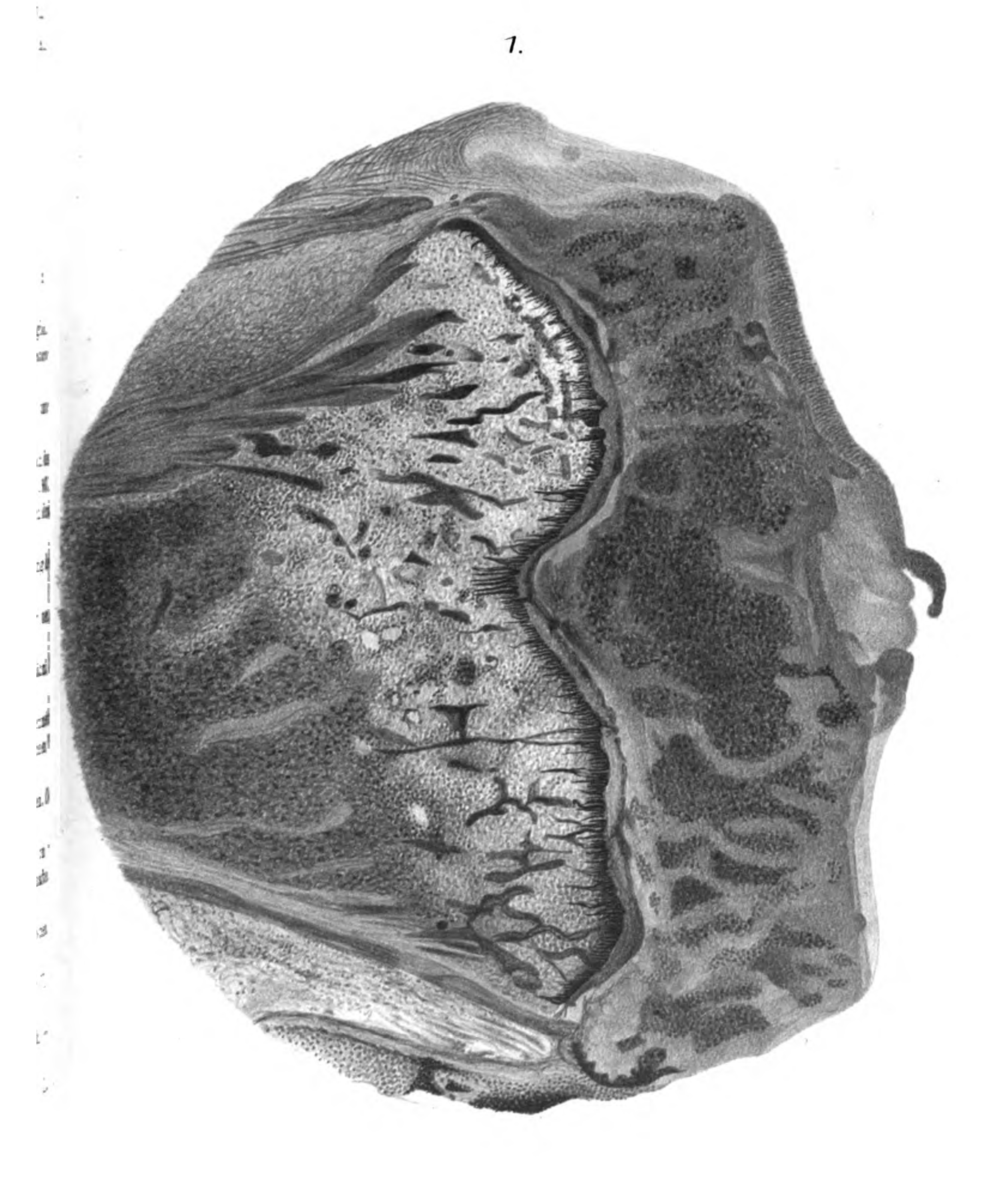
13. Wankel, Beiträge zur Frage nach der Artbeständigkeit der Vibrionen, im besonderen des Choleravibrio. *Diese Zeitschrift.* 1912. Bd. LXXI.

14. Kandiba, Zur Frage von der ätiologischen Bedeutung der choleraähnlichen Vibrionen. *Ebenda.* 1911. Bd. LXIX.

15. Bernhardt, Über Befunde choleraähnlicher Vibrionen in diarrhöischen Stühlen. *Ebenda.* 1912. Bd. LXXI.

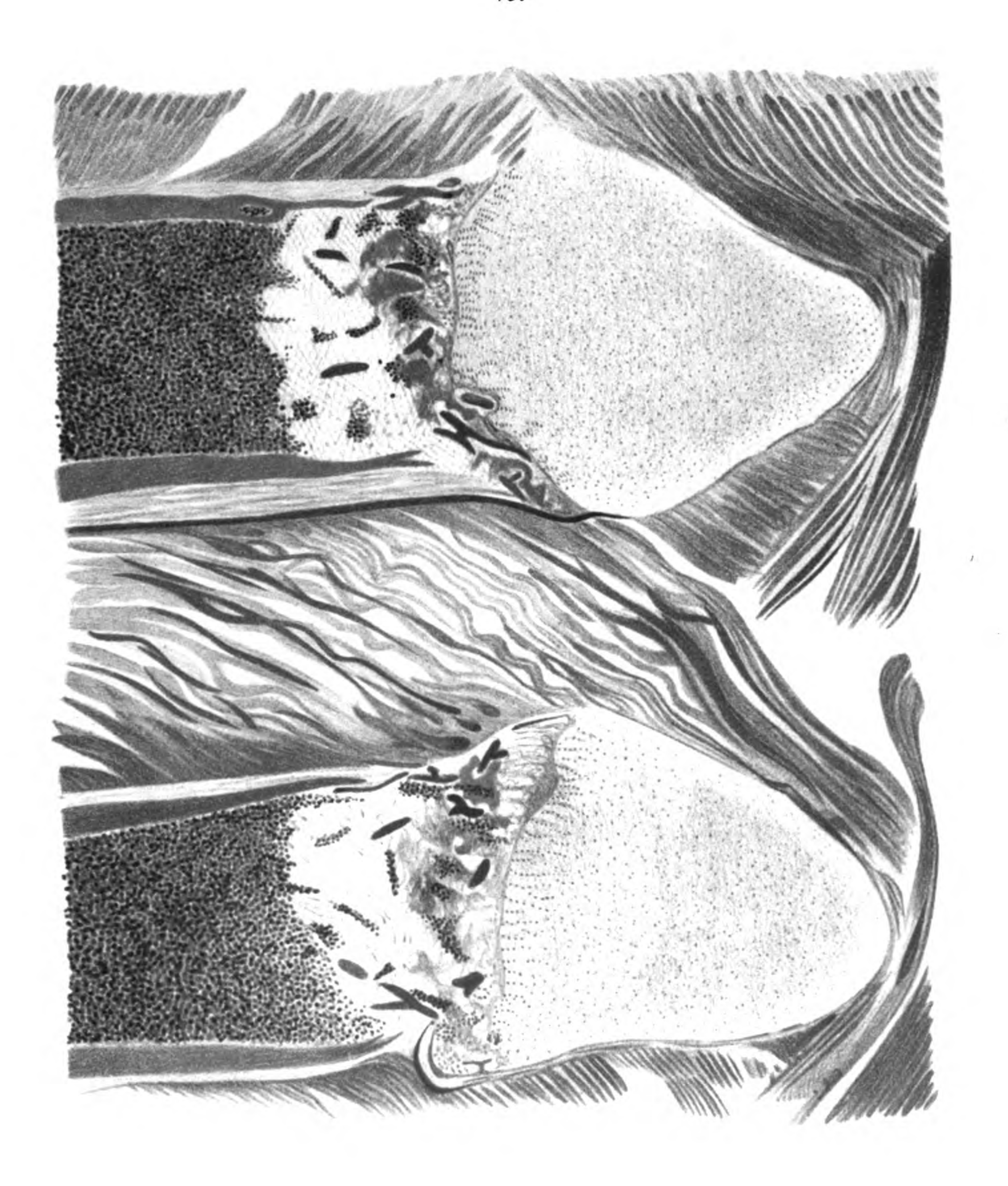


1.



Verlag Veit & Comp. Leipzig.
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

2.



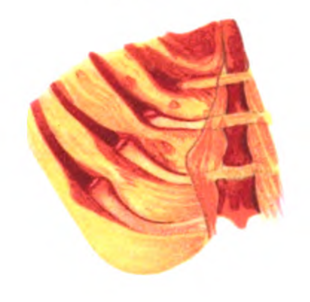
Verlag Veit & Comp. Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig.

3.



4.



Verlag Veit & Comp. Leipzig

Lith Anst. v. F. A. Funke, Leipzig.

2367/11.

b.

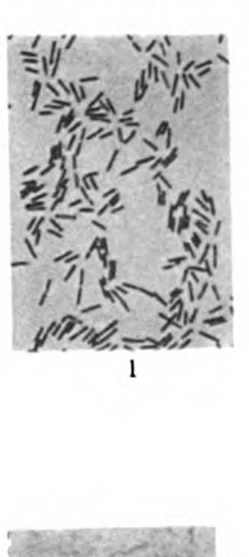
c. 2367/11.

a.

1816/11.

Verlag Veit & Comp. Leipzig





1



2



3 1754/11

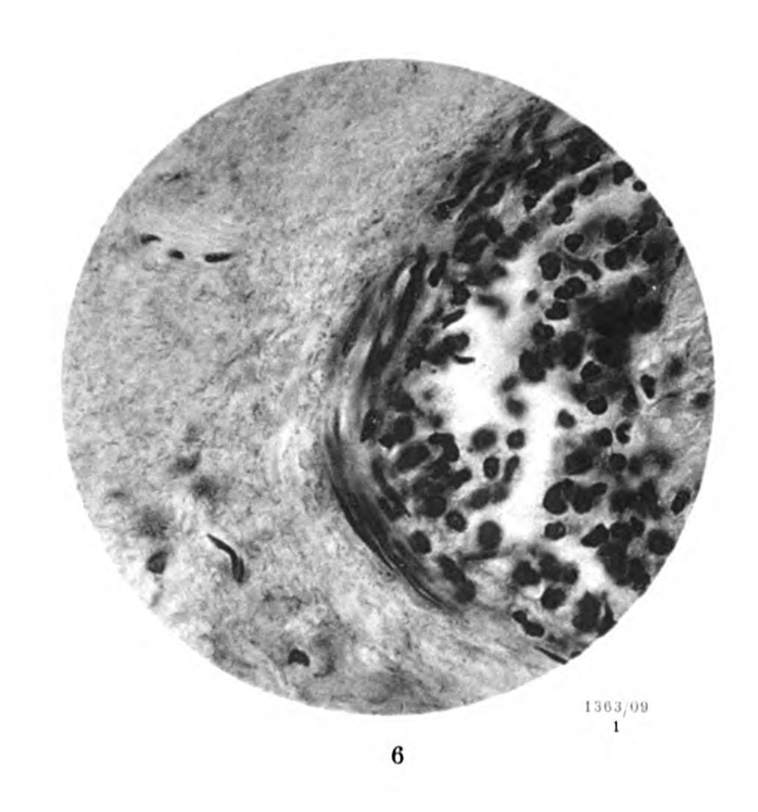


4 1754/11

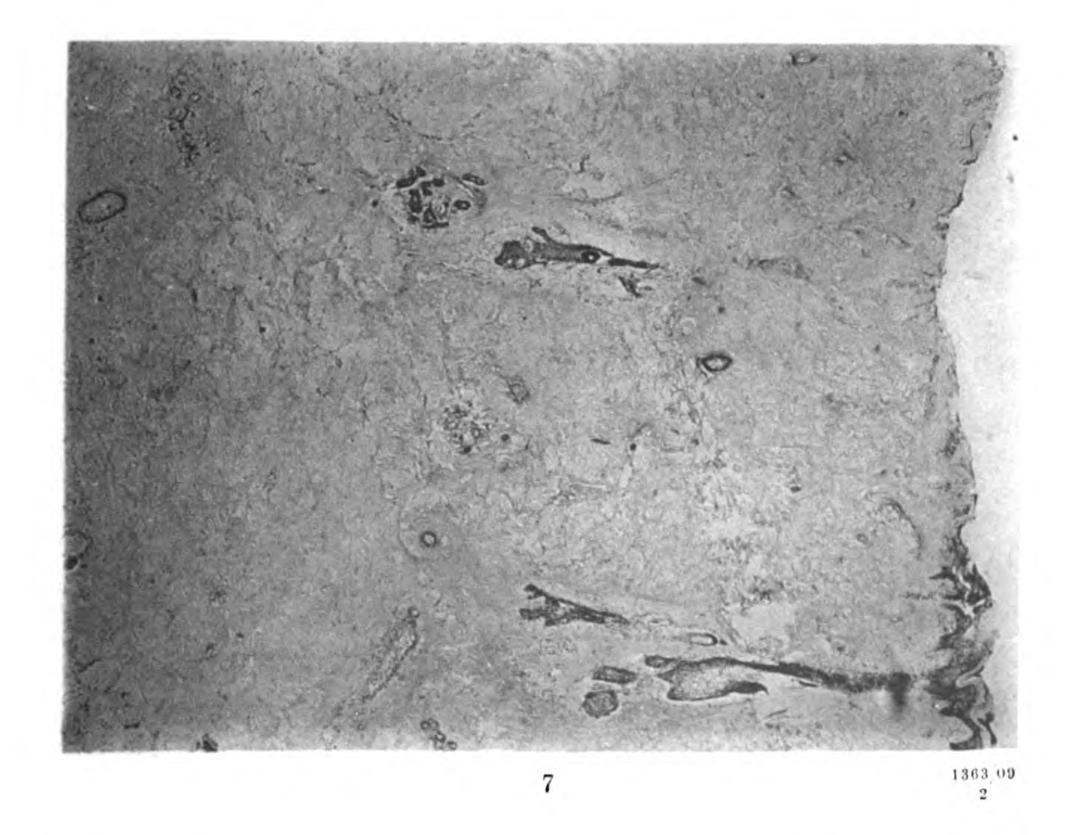


5 1363/09

Verlag Veit & Comp., Leipzig. Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

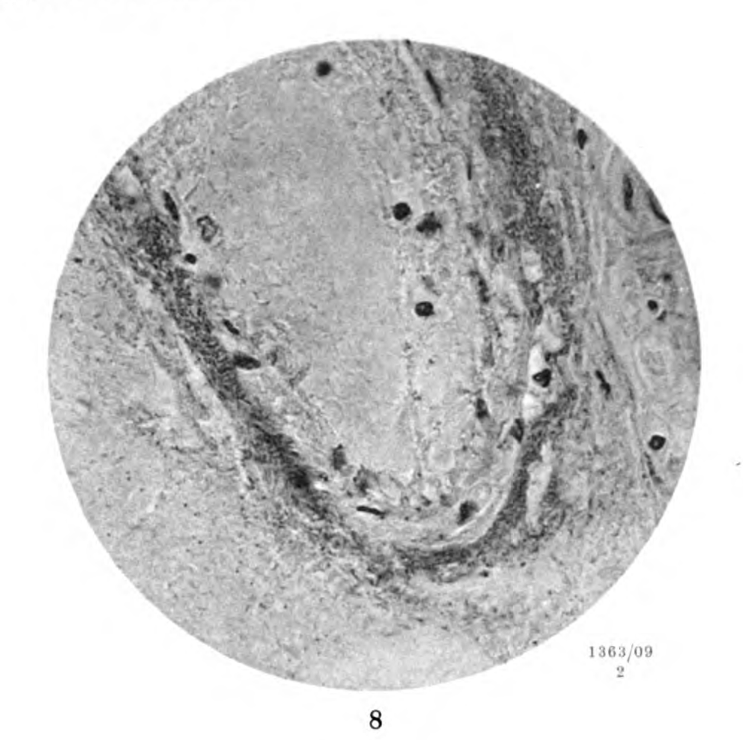


6



7

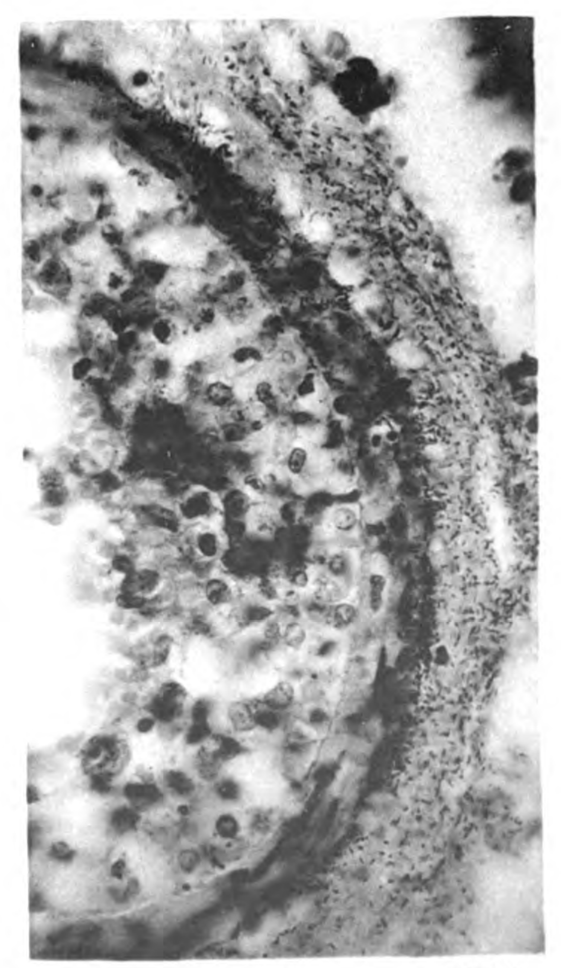
Verlag Veit & Comp., Leipzig Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.



8

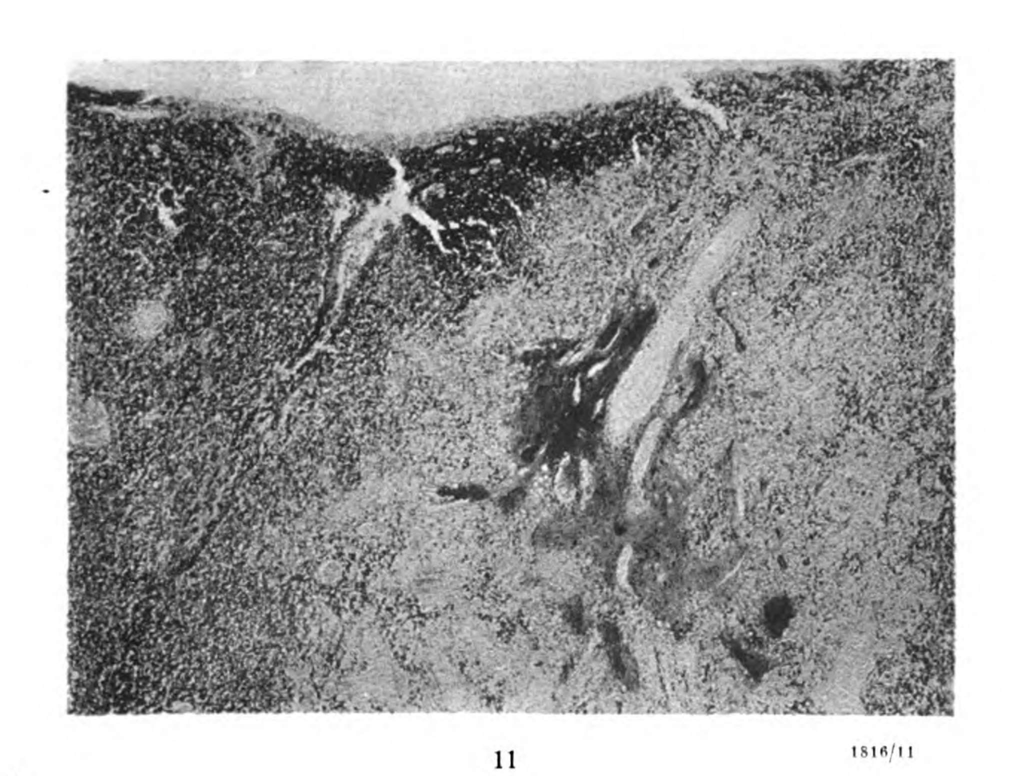


9 2367/11

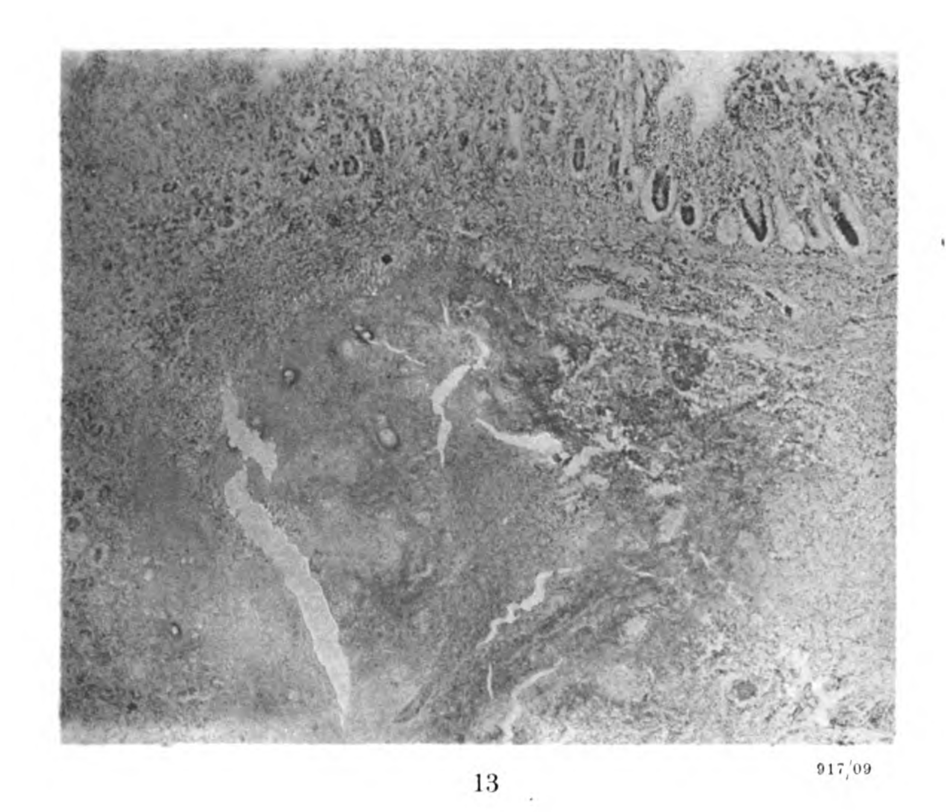


10 2367/11

Verlag Veit & Comp., Leipzig. Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

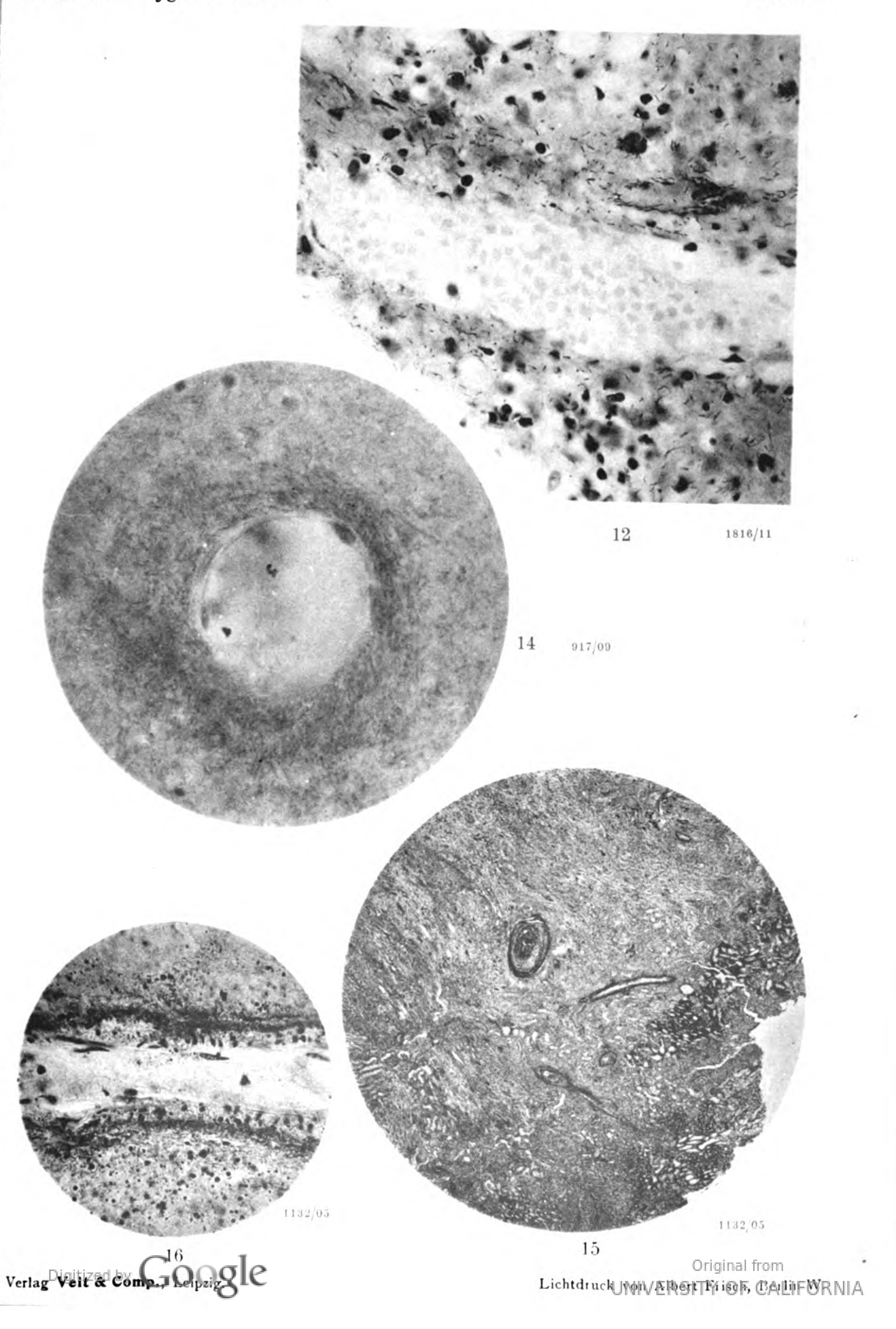


11 1816/11



13 917/09

Verlag Veit & Comp., Leipzig. Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.



12

14

16

15

Verlag Veit & Comp., Leipzig. Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.







